

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

THÈSE

N°

511

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jack-François NICOLAÏ

Né à Constantine, le 7 juillet 1903

L'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE
DES TUMEURS SPONTANÉES
CHEZ LES OISEAUX

COMPARAISON ET CARACTÈRES GÉNÉRAUX
DES CAS JUSQU'ICI REPRODUITS PAR GREFFE
OU FILTRAT

(Travail fait à l'Institut Pasteur,
dans le laboratoire de M. le Docteur Peyron)

Président : M. LOEPER, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1931

113

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jack-François NICOLAÏ

Né à Constantine, le 7 juillet 1903

L'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE
DES TUMEURS SPONTANÉES
CHEZ LES OISEAUX

COMPARAISON ET CARACTÈRES GÉNÉRAUX
DES CAS JUSQU'ICI REPRODUITS PAR GREFFE
OU FILTRAT

(Travail fait à l'Institut Pasteur,
dans le laboratoire de M. le Docteur Peyron)

Président : M. LOEPER, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1931

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale . .	GRÉGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales'.	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	Maurice VILLARET.
Clinique médicale.	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet
Clinique des maladies des enfants.	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique.	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique'.	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.	Léon BERNARD.
Professeurs sans chaire.	MAUCLAIRE.
	MULON.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN. . . Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.) . Pathologie médicale.
 BROCC . . . Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ . . . Pathologie médicale.
 BUSQUET . . Pharmacologie.
 CADENAT . . Pathologie chirurgicale.
 CATHALA . . Pathologie médicale.
 CHABROL . . Pathologie médicale.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.
 CHEVALLIER. Pathologie médicale.
 DOGNON. . . Physique.
 DONZELOT . . Pathologie médicale.
 ÉCALLE . . . Obstétrique.
 FEY Urologie.
 GASTINEL . . Bactériologie.
 GATELLIER . Pathologie chirurgicale
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
 GIROUD . . . Histologie.
 HARVIER . . Pathologie médicale.
 HAZARD . . . Pharmacologie
 HOVELACQUE Anatomie.
 HUGUENIN . . Anatomie pathologique.
 HUTINEL . . . Pathologie médicale.
 JOANNON . . Hygiène.

MM.

LABBÉ (Henri) Chimie biologique.
 LAROCHE (G.) Pathologie médicale.
 LEVEUF . . . Pathologie chirurgicale.
 LÉVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie.
 LIAN Pathologie médicale.
 MILLOT . . . Histologie.
 MONDOR . . . Pathologie chirurgicale.
 MOREAU . . . Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOURE . . . Pathologie chirurgicale.
 OBERLING . . Anatomie pathologique.
 OLIVIER . . . Anatomie.
 PIÉDELIÈVRE Médecine légale.
 PORTES . . . Obstétrique.
 QUÉNU . . . Pathologie chirurgicale.
 RICHET . . . Physiologie.
 SANNIÉ . . . Chimie biologique.
 SÉZARY . . . Dermatologie et Syphiligraphie.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur) . . Pathologie médicale.
 VAUDESCAL. Obstétrique
 VELTER . . . Ophtalmologie.
 VERNE . . . Histologie.
 VIGNES . . . Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

GUÉNIOT . . . Obstétrique.
 LEQUEUX . . . Obstétrique.
 LEROUX . . . Anatomie pathologique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie
 RETTERER . . Histologie.
 ZIMMERN . . Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ABRAMI . . . Clinique médicale.
 CHIRAY . . . Clinique médicale.
 DEBRÉ . . . Clinique médicale.
 DUVOIR . . . Clinique médicale.
 BASSET . . . Clinique chirurgicale
 CHEVASSU . . Clinique chirurgicale.
 HEITZ-BOYER. Clinique chirurgicale.

MM.

MATTHIEU . . Clinique chirurgicale.
 MOCQUOT . . Clinique chirurgicale.
 PROUST . . . Clinique chirurgicale
 SCHWARTZ . Clinique chirurgicale.
 LE LORIER . Clinique chirurgicale.
 LEVY-SOLAL. Clinique obstétricale.
 METZGER . . Clinique obstétricale.

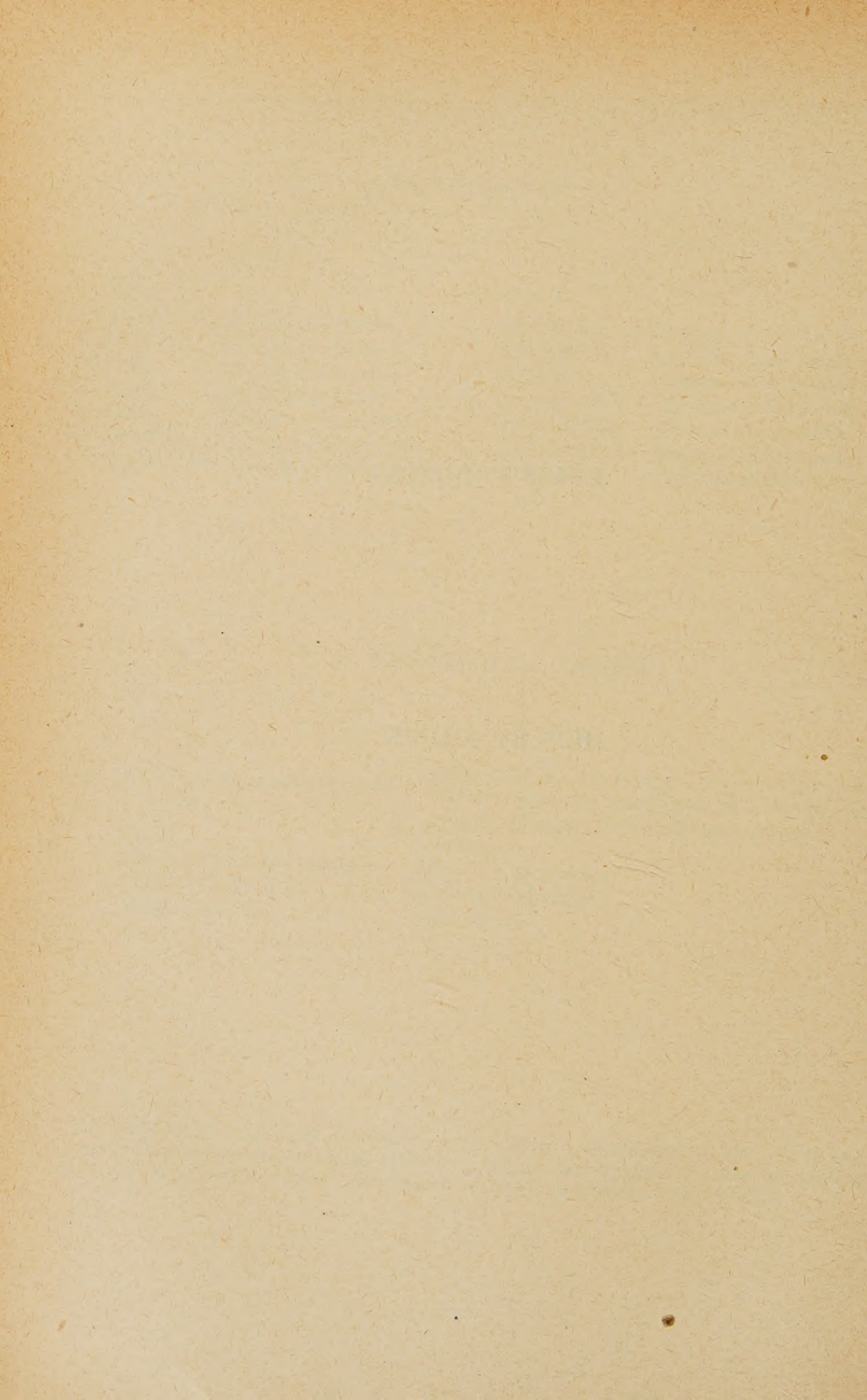
V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez
chaire		l'adulte pour les accidentés du travail, les
FREY		mutilés de guerre et les infirmes adultes.
CHAILLEY-BERT, Agrégé .		Stomatologie,
LEDoux-LEBARD		Education physique.
WEIL-HALLÉ		Radiologie clinique
		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émis dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

MEIS ET AMICIS



A M. LE PROFESSEUR LOEPER

De la Faculté de Médecine de Paris.

*Qui nous fait l'honneur de pré-
sider notre thèse.*

A M. LE PROFESSEUR ROUX

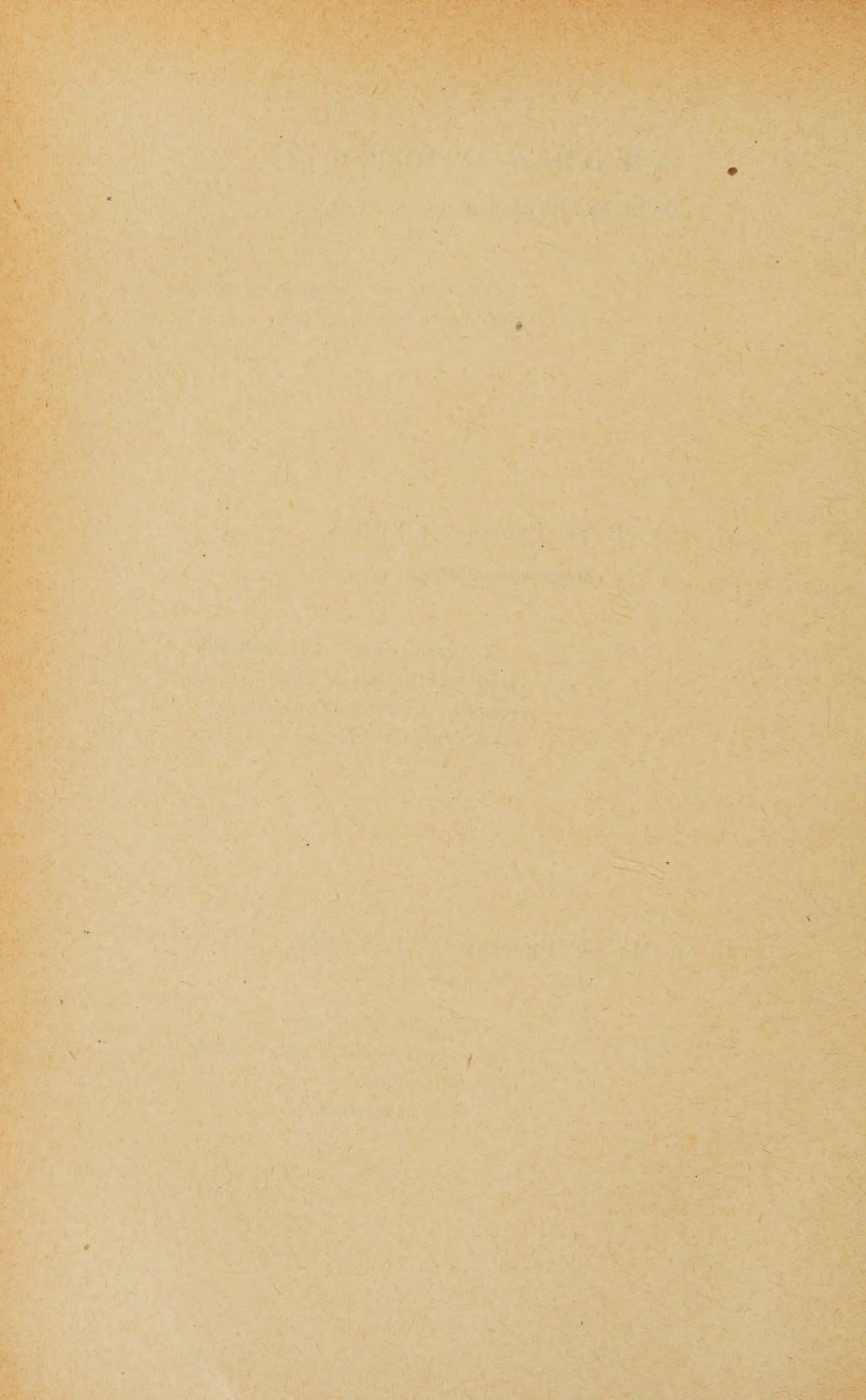
Membre de l'Institut

*En témoignage de gratitude
pour les éléments de travail et de
direction scientifique que j'ai trou-
vés à l'Institut Pasteur.*

A M. LE PROFESSEUR PEYRON

*Qui après nous avoir accueilli
dans son laboratoire nous a guidé
dans cette étude.*

Remerciements.



L'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE
DES TUMEURS SPONTANÉES
CHEZ LES OISEAUX

Introduction et Historique.

Dans l'immense domaine des tumeurs, celles des oiseaux sont actuellement au premier plan des études de pathologie expérimentale et comparée, parce qu'elles constituent un matériel spécialement favorable à la mise en évidence d'un virus cancérogène. La démonstration faite, il y a 15 ans, dans le sarcome de la poule d'un agent pathogène filtrant, a représenté une véritable révolution même aux yeux des pathologistes (la minorité) qui soutenaient déjà la doctrine d'une origine infectieuse. Les progrès de cette expérimentation ont été d'autant plus sensibles qu'à peu près simultanément, était introduite en biologie expérimentale, la culture des tissus : celle-ci allait trouver dans les tumeurs des oiseaux un objet d'investigation excellent pour la comparaison avec les tissus embryonnaires normaux. Ces diverses raisons expliquent la multiplicité des études consacrées dans ces dernières années soit aux cultures, soit aux problèmes patho-

géniques posés par les tumeurs aviaires. Malheureusement les premiers travaux ont conduit à des résultats plutôt contradictoires pour le problème général du cancer, de sorte que des biologistes comme les médecins sont singulièrement embarrassés lorsqu'ils essaient d'en dégager une conclusion générale.

C'est avec Rous, en 1909 que s'ouvrit l'étude expérimentale du sarcome de la poule. Le biologiste de l'Institut Rockfeller ayant observé chez une poule Plymouth Rock une tumeur pectorale sous-cutanée réussit à la reproduire, non seulement par greffe, mais aussi par filtrat chez des poules de même race pendant une série de générations. C'était la première fois que dans l'étude des cancers le caractère de spécificité jusqu'alors attribué à la cellule, se trouvait transféré à un agent pathogène. Presque simultanément, Fujinami et Inamoto au Japon, observaient chez une poule une tumeur de caractères analogues, mais plutôt du type myxo-sarcomateux (1). En 1912, Tytler et Rous étudiaient une nouvelle tumeur, empruntant un intérêt spécial à sa structure polymorphe (ostéochondrosarcome) elle se reproduisait également par greffe et filtrat; en gardant sa structure polymorphe. Ultérieurement, l'attention étant ainsi attirée, des cas analogues furent observés dans divers pays : en Italie par

1. En fait les observations japonaises seraient antérieures mais elles ne furent publiées qu'au bout de plusieurs années.

Pentimalli, en Allemagne par Teutschlaender, à Londres, à l'Institut anglais du cancer. En France, les trois premiers cas furent greffés au laboratoire Peyron à l'Institut Pasteur et suivis d'un quatrième dû à Truche. Cette phase initiale des études, surtout consacrée à la recherche et à la greffe des tumeurs spontanées favorables, s'est prolongée jusqu'à ces dernières années et elle a largement donné les résultats escomptés. Elle a permis, en effet, de généraliser à l'ensemble des sarcomes de la poule les notions que l'on pouvait croire, et que certains pathologistes avaient effectivement cru appartenir à la seule tumeur dite de Rous. Bien mieux, certains auteurs (Begg, Peyron) devaient constater que des tumeurs à évolution plutôt bénigne, fibrome et fibrosarcome, pouvaient présenter les mêmes caractères de filtrabilité que les sarcomes malins.

Une deuxième période, surtout consacrée à l'analyse expérimentale des évolutions cellulaires, a été ouverte par les études de Pentimalli et de Peyron ; elle s'est traduite par des divergences multiples relatives :

1^o *A la nature générale des éléments néoplasiques*, granulomateux suivant les uns, sarcomateux suivant les autres ;

2^o *Au caractère uni ou polyvalent du virus ou agent pathogène*, c'est-à-dire à son aptitude à faire proliférer un seul ou au contraire plusieurs tissus de substance conjonctive ;

3^o *Au point de départ et à la signification des métastases.*

La troisième phase est actuellement marquée par des recherches divergentes partant :

a) Sur le mécanisme et le *résultat de la filtration* (Nakahara, Fraenkel, Teutschlaender, Jung, etc.).

b) *Sur l'agent pathogène*. Sa constitution uniciste ou dualiste (hypothèse de Gye), sa nature infectieuse ou purement chimique (études de Carrel, Murphy, Deelman, etc.). Ici les faits expérimentaux sont nombreux et importants mais souvent contradictoires et d'interprétation délicate.

c) *Sur l'analyse expérimentale des sarcomes à l'aide des cultures de tissus*. Ici, à côté des divergences, certains faits fondamentaux sont acquis grâce aux progrès techniques introduits par Carrel.

Le travail que nous présentons ici ne saurait porter sur l'ensemble d'une question aussi complexe ; il envisagera exclusivement la question, en fait, très importante, des tumeurs spontanées jusqu'ici greffées ou reproduites, avec les déductions qu'on peut tirer de leur comparaison et de leurs évolutions expérimentales. Dans la série des travaux du laboratoire du Dr A. Peyron il fait suite à la thèse récente de Mlle Makower (Paris, 1931) consacrée aux tumeurs spontanées des oiseaux et qui constitue la mise au point la plus récente pour leur anatomie pathologique et leur classification. Le nombre considérable des études expérimentales consacrées aux sarcomes du coq et de la poule et la rapidité avec laquelle

évolue cette question, exigent périodiquement des études critiques et on va voir précisément que beaucoup de ces travaux n'ont peut-être pas utilisé comme ils auraient pu le faire les données de la pathologie comparée.

CHAPITRE PREMIER

Considérations préliminaires sur les tumeurs spontanées et les diverses variétés de tumeurs greffées.

Renvoyant pour l'étude détaillée à l'exposé de Mlle Makower, nous allons nous borner à souligner l'essentiel. Le nombre des tumeurs jusqu'ici observées est approximativement de 7 à 800, si on laisse de côté les hyperplasies de type lymphoïde et myéloïde (1).

Sur ce nombre le coq et la poule ont donné plus des neuf-dixièmes des observations; il faut souligner à ce propos que les plus intéressantes proviennent souvent d'*élevages de faible importance, mais dans lesquels les animaux sont minutieusement surveillés*. C'est le cas, par exemple, pour les tumeurs intéressantes observées par le Professeur Champy, et pour deux des tumeurs greffées à l'Institut Pasteur par

1. Nous ne les envisagerons pas dans ce travail. Leur étude expérimentale se poursuit actuellement dans divers laboratoires. Il s'agit d'une question spéciale, pour laquelle on peut se reporter à l'exposé de Makower et aux indications bibliographiques qui l'accompagnent.

Peyron, qui avaient été reconnues dans un même élevage du Nord par le Professeur Surmont de la Faculté de Médecine de Lille. Il existe 25 cas chez diverses perruches et perroquets, dus surtout aux observations minutieuses du Professeur Fox, de Philadelphie (1). Le pourcentage par rapport aux animaux sains est très variable dans les diverses statistiques suivant qu'elles comprennent ou non les tumeurs malignes et les hyperplasies précédentes ; elles indiquent de 1 1/2 à 4 % ; cette fréquence relative est d'autant plus à souligner qu'il s'agit ordinairement d'animaux jeunes. Il faut noter : *a*) l'absence presque complète de tumeurs du système nerveux ; *b*) la rareté des tumeurs épithéliales dans l'appareil digestif et sur la peau (en dehors des pattes où l'on connaît de nombreux cas de papillomes) et cancers consécutifs à l'irritation prolongée par un acarien. L'absence d'embryomes de type parasitaire (coccyx), la rareté des embryomes viscéraux (exceptionnels dans l'ovaire, mieux connus dans le testicule) ; *c*) le grand intérêt des épithéliomes ovariens dont la fréquence relative (40 cas) est vraisemblablement liée aux états de congestion ou d'irritation entretenue par la ponte. Malheureusement leur greffe, qui aurait un intérêt considérable, n'a pu encore être réalisée, elle a été vainement tentée dans trois cas au laboratoire Peyron (pièces d'autopsie) ;

1. Voir son importante monographie *Diseases in captive wild mammal and Birds*. Lippincott, éd. Londres.

d) l'importance de la tumeur du blastème métanéphrique (jeunes coqs presque exclusivement).

En l'absence de documents précis le groupe des endothéliomes des cavités séreuses ne peut encore être individualisé. Les lymphangiomes font complètement défaut et les mélanomes sont exceptionnels sauf dans l'ovaire où leur histogenèse reste d'ailleurs obscure. Les tumeurs des glandes endocrines sont également rares.

Dans le groupe des sarcomes les deux types fusiforme et polymorphe s'homologuent nettement à ceux des mammifères. Par contre le groupe ancien des globocellulaire est en cours de dissociation et de révision, une partie des cas se rattachant plutôt aux hyperplasies lympho-myéloïdes. L'ostéo-chondro-sarcome est rare, mais son existence bien établie et deux cas ont été greffés. A noter que selon Peyron certains des fibrosarcomes et sarcomes représenteraient des myomes méconnus, ce fait sera rapproché plus loin du caractère myotrope de l'agent pathogène qu'il a pu constater dans certains cas.

D'une façon générale il faut souligner que cette pathologie comparée des tumeurs spontanées des oiseaux est nécessaire :

1^o Pour établir la démonstration de l'unité biologique des tumeurs animales souvent méconnue au cours des controverses relatives à leur étiologie ;

2^o Pour établir la nature néoplasique vraie des

sarcomes et réfuter les objections de certains pathologistes qui continuent à considérer la tumeur de Rous, soit comme un granulome, soit comme une lésion spéciale à mettre à part. On retrouvera plus loin en particulier les objections formulées par Durante et Brault.

Ceci posé nous allons maintenant comparer les diverses tumeurs spontanées greffées jusqu'ici dans les divers laboratoires et dont l'étude qui se poursuit, a déjà conduit à des progrès considérables pour le problème pathogénique du cancer.

CHAPITRE II

Tableau comparatif des tumeurs spontanées reproduites par greffe ou filtrat.

Nous nous bornerons pour chaque cas à indiquer les caractères fondamentaux. On se reportera pour plus de détails aux mémoires originaux.

I

Série des cas initiaux de l'Institut Rockfeller.

Cas I (1910). Rous. — Sarcome de type fusiforme. Coq de race Plymouth Rock présentant depuis deux mois une grosse tumeur sphérique faisant saillie dans la région pectorale droite. Accroissement lent, état général intact. Extirpation presque totale sous anesthésie. Tumeur sous-cutanée avec quelques adhérences à la peau, dimensions $4,8 \times 4,1 \times 4,1$. A la coupe apparence sarcomateuse, nécrose centrale irrégulière, des greffes au trocart sont pratiquées dans la cavité péritonéale et le muscle pectoral du côté opposé sur le même animal ainsi que sur deux coqs du même lot.

35 jours après, mort du porteur initial. A l'autopsie, gros nodule pectoral (2 mm. $\times$ 15) à nécrose centrale. Dans la cavité péritonéale, liquide jaunâtre, nodules sur le foie, le feuillet pariétal de la séreuse et dans la région pelvienne. Ultérieurement greffes poursuivies avec succès sur des animaux de même race puis de race différente. Echec complet sur les pigeons, évolution particulièrement rapide sur les jeunes poulets. Au début pas de métastases pulmonaires (une sur le ventricule du cœur seulement) les animaux résistants se montrent rebelles aux tentatives ultérieures et l'auteur ne se prononce pas encore sur le mécanisme de la reproduction par greffe ou filtrat.

Dans les mémoires ultérieurs, étude détaillée d'une série de points (variations de structure et d'évolution, métastases, que nous retrouverons plus loin). C'est cette tumeur communiquée aux divers laboratoires d'Europe qui a été l'objet de la plupart des recherches expérimentales.

Histologiquement sarcome du type fusiforme offrant des zones d'architecture purement cellulaire et d'autres très riches en substance fondamentale fibrillaire. Nombreux vaisseaux à endothélium mince, mitoses fréquentes, parfois éléments multinucléés à 5 ou 6 noyaux, ces derniers s'observant surtout lorsque s'installe le processus de nécrose. Avec la série des greffes successives on a vu apparaître et s'accroître une dégénérescence myxoïde allant parfois jusqu'à la fonte cellulaire complète avec apparence pseudo-kystique.

Nous n'avons pas jugé utile de reproduire ici les microphototes de Rous relatives aux dispositions histologiques de sa première tumeur ; car elles sont à peu près identiques à celles du cas 1 de Peyron, figuré dans l'exposé de Makowe.

Cas II. Rous et Tytler (fig. 1 et 2). *Ostéochondrosarcome*. — Tumeur de forme irrégulièrement sphérique située à l'extrémité du sternum, de chaque côté de sa crête médiane, et adhérente au périoste. Dimensions, $6,6 \times 4$. Topographie symétrique, de chaque côté de la ligne médiane ; extirpation sous anesthésie, section d'aspect blanchâtre avec zones transparentes faisant penser à du cartilage. Greffe au trocart sur l'animal porteur d'une série de petits fragments, les uns dans le tissu sous-cutané, les autres dans les muscles pectoraux. A l'examen, 36 jours après, le nodule initial ne montre pas de signes de croissance, mais un simple petit abcès. Six des petits fragments greffés sont perceptibles à la palpation. En raison de l'altération de l'état général on sacrifie l'animal et des greffes au trocard sont pratiquées sur 20 jeunes poulets de Plymouth Rock : deux meurent d'affections intercurrentes, sur les 18 autres, 12 ont des tumeurs perceptibles au 31^e jour. A partir de cette époque greffes faciles et répétées ; la tumeur atteignait en 1913 sa septième génération.

Intégrité jusqu'au bout de l'état général. *Pas de métastases*, assez souvent, état stationnaire ou même régression au bout de quelques mois de développement. *La mort survient rarement du fait de la tumeur*, l'auteur ne précise pas la durée de la survie qui a dû être des plus varia-

bles. Pourcentage des greffes positives : 60 % environ. On n'a pas noté ici l'accélération qui s'observe habituellement au cours de la série des greffes.

Histologiquement la structure de la tumeur spontanée et sa comparaison avec celle des greffes ultérieures sont précisées en détails, nous nous bornerons à résumer l'essentiel.

La tumeur spontanée est constituée par plusieurs zones de structure variable : travées osseuses, pré-cartilage, cartilage hyalin, ce dernier passe progressivement à un tissu ostéoïde qui se calcifie dans certains points. La crête du sternum reconnaissable à ses deux lamelles, est incluse dans les trabécules osseuses de la tumeur (fig. 1), on peut suivre le périoste jusqu'à sa base. Les petits greffons sous cutanés ou intramusculaires sont exclusivement constitués de précartilage ; ils montrent une architecture cellulaire dense, un accroissement et des propriétés infiltrantes plus marquées que dans la tumeur primitive. Tytler décrit dans les grosses tumeur du type habituel, l'évolution métaplasique du cartilage en tissu ostéoïde, les ostéoblastes ne lui paraissent jouer aucun rôle dans l'édification des travées osseuses. Le tissu myéloïde s'observe en de nombreux points dans les tumeurs greffées aussi bien que dans la tumeur initiale. L'auteur décrit à ce propos quatre types cellulaires plus ou moins mélangés : cellules conjonctives globuleuses à cytoplasme pâle, cellules basophiles à peu ou pas de granules, myélocytes et polynucléaires. Il semble que le myélocyte soit issu de la cellule conjonctive.

Cas III. — Rous et Linda Lange (fig. 3 à 5). — *Sarcome*. Animal montrant des tumeurs dans les masses mus-

culaires du membre inférieur de chaque côté de l'articulation du genou. Mais à l'autopsie on découvre une autre localisation certainement primitive. Volumineuse tumeur du gésier développée aux dépens de la paroi antérieure de l'organe. Dimensions $4,3 \times 4,3$. A la périphérie bosselée, petites nodules mésentériques. A la coupe, tumeur dépourvue de capsule et complètement circonscrite par la paroi musculaire. Petits nodules dans le foie sur la surface antérieure de l'organe. Série de nodules dans les masses musculaires, un dans les extenseurs de la cuisse, dimensions $(4,5 \times 3,3)$ avec adhérences au périoste, un autre au-dessous du genou $(4 \times 3 \times 3)$; leurs caractères sont identiques; il s'agit de nodules durs non encapsulés; l'articulation est envahie par des masses végétantes ainsi que la moelle osseuse du fémur. Autre nodule volumineux $(3,9 \times 1,7 \times 1,5)$ dans les muscles du cou au-dessus de la clavicule, un dernier enfin dans la musculature de la face interne du bassin (3×1) . Greffes pratiquées sur des poulets de même race (Leghorn) dans les deux régions pectorales. Evolution d'abord lente, puis accélérée après une série de passages qu'on pratique dès que les greffons deviennent perceptibles. La tumeur est finalement transplantée dans la race Plymouth Rock et son *évolution* γ est beaucoup plus rapide (fait paradoxal souligné par Rous en opposition avec ses deux premières tumeurs). Dans certains cas l'extirpation partielle pratiquée seulement pour la greffe a donné lieu à une récurrence rapide. Les métastases montrent une prédilection très marquée pour les masses musculaires des membres, les viscères étant rarement intéressés (différence avec la tumeur I) sauf toutefois chez les animaux de race Plymouth Rock. Les injections

intra-veineuses n'ont donné aucun nodule pulmonaire (autre différence avec la tumeur I). Histologiquement Rous avait souligné comme caractères distinctifs la présence de cavités vasculaires sinusoïdes (apparences fissuraires) mais il a été reconnu depuis, en particulier par Peyron, que cette disposition pouvait apparaître dans la plupart des sarcomes aviaires d'une façon plus ou moins intermittente. Considérée comme un sarcome conjonctif cette curieuse tumeur représenterait plutôt dans l'opinion de Peyron un myome méconnu en dégénérescence maligne, ce qui expliquerait plus facilement, avec la notion d'un virus myotrope (voir plus loin) la prédilection des métastases pour les muscles; et peut-être s'agirait-il pour la tumeur spontanée comme pour les générations ultérieures, de pseudo-métastases, ainsi qu'on l'exposera plus loin. — La difficulté de distinction entre certains myomes dégradés et les sarcomes du tissu conjonctif est un fait bien connu. De toute façon c'est seulement Rous qui pourrait, par une étude de révision minutieuse des évolutions cellulaires de sa tumeur, nous fixer sur ce point encore douteux. L'hypothèse de l'origine musculaire expliquerait certainement mieux l'ensemble des particularités qui ont conduit Rous à assigner à cette tumeur une place spéciale, et il est intéressant de noter que le biologiste américain, à la fin de son mémoire (p. 661), souligne lui même que cette topographie anormale des métastases pourrait constituer un argument contre leur origine embolique et en faveur de leur genèse sur place sous l'action d'un élément infectieux venu de la circulation pulmonaire. Il achève sa description histologique en insistant sur l'absence de nécrose, d'hémorragies et de cellules

géantes comme caractères de distinction vis-à-vis de la tumeur I.

Autres cas de l'Institut Rockefeller.

D'autres sarcomes auraient été greffés, mais en l'absence de descriptions spéciales comme de tableau général nous ignorons s'il s'agit de tumeurs spontanées ou des diverses tumeurs expérimentales obtenues à l'aide de l'arsenic, du goudron dans les laboratoires de Murphy, de Carrel, etc.

II

Les Cas japonais.

Observation initiale de Fujinami (1911). — *Myxosarcome*. Tumeur sous-cutanée de l'aile droite, nombreux nodules sous-cutanés secondaires. N'ayant pu nous reporter aux publications japonaises nous ignorons si c'est avec cette tumeur qu'ont été réussies les greffes hétérogènes (au canard) dont il sera question plus loin.

Il existe en effet (d'après le mémoire cité plus loin de Tadenuma) un second cas du même type myxoïde, greffé au laboratoire de Fujinami, mais nous n'avons pu trouver de renseignements sur la tumeur spontanée.

Muto (1915). — *Ostéo-Chondro-Sarcome*. Tumeur tibio-tarsienne (coq). Volume d'un poing, structure polymorphe, os, cartillage, etc... Origine périostique. Métastases dans le foie, le poumon, le rein, le médiastin, greffe durant trois générations.

Fujinami et Kato (1915. — Poule. Chondrome, structure analogue à celle d'un chondrome humain. Cellules cartilagineuses étoilées et polymorphes noyées dans une substance fondamentale homogène. Par places, cartilage de type hyalin pur. La tumeur a pu être greffée pendant 100 générations avec 88 % de succès.

III

Cas de Pentimalli (1916).

Poule. — *Sarcome de type fusiforme.* Tumeur de la région pectorale en rapport avec l'extrémité de la crête sternale. — Volume d'une mandarine, Nécrose dans le centre seulement. Une émulsion en liquide de Ringer est injectée au porteur lui-même (muscles de la jambe) et dans le muscle pectoral de 4 poulets. A la 3^e semaine, trois présentaient une tumeur. Les greffes de la 2^e génération revêtent déjà le type hémorragique avec métastases hépatiques.

Reproduction (a) par un extrait desséché (reste actif au bout de 11 mois) (b) par filtrat à travers bougie Berkefeld V; échec après filtrat simple, réussite après adjonction de Kieselguhr.

Histologiquement. — Type fusiforme.

IV

Cas de Teutschlaender (1921).

Sarcome polymorphe. — Pièce d'autopsie. Poule d'un an, tumeur occupant à gauche la partie inférieure du cou, la région pectorale, et une partie de l'épaule.

Surface de section grisâtre, avec zones, les unes rouges (hémorragies) les autres jaunâtres (nécrose). Noyaux secondaires de très petites dimensions dans les deux poumons, le myocarde, le foie, le péritoine viscéral et pariétal, la paroi du gésier et la partie supérieure du rein droit.

Greffe au trocart dans le muscle pectoral droit d'une poule d'un an. Morte au bout de 143 jours. La tumeur, du volume d'un œuf d'oie, avait infiltré le muscle pectoral.

Histologiquement. — Aspect variable suivant les cas : tantôt type cellulaire dense, tantôt prédominance d'une substance fondamentale intercellulaire de structure fibrillaire ou mucoïde ; ces deux types pouvant se retrouver côte à côte. Les zones mucoïdes apparaissent déjà dans la tumeur primitive. La forme et les dimensions des éléments cellulaires sont très variables, le type fusiforme fréquent, mitoses assez rares, la division directe est plus fréquente, parfois cellules géantes plurinucléées.

Dans les zones mucoïdes, polymorphisme très marqué, prédominance des éléments étoilés, infiltration de lymphocytes et de polyinucléaires. Ici dans les éléments néoplasiques on note souvent un cytoplasme riche en vacuoles avec surcharge grasseuse. Vascularisation pas trop développée

mais parfois aspect angiomaïeux lié à la dilatation des capillaires. Fréquence des zones d'hypérémie ou de nécrose, rareté des zones inflammatoires vraies avec exsudat de fibrine. Evolution accélérée avec la série des greffes : mort habituelle au bout de 3-4 semaines.

V

Cas de l'Institut Pasteur.

Cas I de Peyron (*Bull. Ass. Cancer*, nov. 1926). — *Sarcome fusiforme*. — Poule adulte. Tumeur dure et bosselée du volume d'une grosse orange développée sur la paroi latérale du thorax. Cette tumeur qui refoulait en haut et en arrière l'aile droite, adhérait dans la profondeur à la paroi costale.

A la coupe, tumeur recouverte de peau amincie et adhérente : aspect blanchâtre, nacré, homogène et dur, l'apparence était celle d'un myome utérin bénin et même par places d'un chondrome. Elle laissa l'impression qu'il s'agissait d'un fibrome bénin dont la greffe échouerait.

Mais la greffe une fois faite, on découvrit à l'autopsie un énorme noyau blanchâtre, homogène (mais de consistance moins dure et d'apparence plus nettement sarcomateuse) situé entre la face inférieure du diaphragme et le lobe droit du foie qu'il échancrait. Cette masse présentait en avant un prolongement le long du bord antérieur du foie jusqu'à la ligne médiane. Viscères normaux. Greffe. Animal sacrifié depuis deux heures. On injecte à huit animaux d'âges divers, une émulsion rapidement centrifugée.

Ce ne sont pas les plus jeunes animaux qui ont fourni les greffes les plus rapides.

L'injection de l'émulsion mélangée à du Kieselguhr a été faite dans le muscle pectoral d'un seul côté.

Par analogie à ce qui s'était produit dans les sarcomes spontanés de Rous, on supposait que le greffe prendrait de 10 à 12 semaines. En fait les résultats ont été plus rapides dès la 4^e semaine, deux des jeunes poulets présentaient un relief plus accentué de la région pectorale, et une semaine après les bosselures étaient nettement perceptibles, beaucoup plus dures que dans les greffes des tumeurs de Rous.

Au total, sur 8 animaux greffés, la greffe a été positive sur 7 (une des deux jeunes poulettes de 3 mois étant restée indemne).

Fait curieux, les plus jeunes animaux, âgés de six semaines ayant eu, en raison du froid, un état général défectueux; leur tumeur a eu une évolution plus lente : l'un d'eux était encore vivant, alors que les animaux de la 2^e génération étaient déjà morts. Notons qu'à l'autopsie de ces animaux de première génération, la tumeur avait conservé exactement le même aspect homogène et dur de la tumeur primitive. Néanmoins des métastases pulmonaires macroscopiquement visibles existaient chez la plupart d'entre eux.

Dans les générations ultérieures, évolution accélérée, la tumeur présente dorénavant une cavité dégénérative avec hémorragies comme dans la greffe de la tumeur de Rous, mais à un moindre degré.

Examen histologique. — On envisagera d'une part la tumeur spontanée initiale, d'autre part les tumeurs greffées, leur structure étant à peu près identique au cours des

diverses générations (fig. 1-2-3, de l'exposé de Makower) :

1° *Tumeur spontanée.* — L'apparence générale, est celle d'un sarcome fibro-blastique à marche lente dans lequel les éléments conjonctifs offrent une structure à ce point typique qu'on pourrait dire fibrosarcome, et même dans certains points, fibrome. Cette apparence fibromateuse de la néoplasie est ici bien en rapport avec son évolution lente qui se poursuivait depuis plusieurs mois. Par contre, les apparences sont devenues plus malignes et polymorphes dès la première greffe.

2° *La modification la plus visible résultant de la greffe,* consiste dans l'apparition de plages d'aspect clair produites par l'accroissement brusque des substances fondamentales (amorphes ou à peine fibrillaires) et dans lesquelles les éléments cellulaires sont comme dissociés et raréfiés. Il en résulte une apparence myxoïde ou réticulée suivant les endroits ; les apparences sinusoïdes ou fissuraires de la tumeur primitive peuvent se retrouver ici, mais les vaisseaux sont toujours plus petits, irrégulièrement ramifiés et la différenciation des endothéliums plus rudimentaire que dans la tumeur initiale.

Cas II de Peyron (non publié). *Sarcome polymorphe.*

— **Poule** Tumeur développée dans les masses musculaires de la partie supérieure de la cuisse au voisinage de la cuisse, architecture en tourbillon, aspect mou avec substance mucoïde au râclage.

Pas de métastases. Reproduction obtenue par greffe et filtrat. Evolution maligne avec métastases habituelles (poumon) mort au bout de trois semaines.

Tumeur disparue accidentellement au bout de 14 mois au 12^e passage (épidémie). Histologiquement, le type fusiforme prédomine dans la tumeur spontanée, les dispositions y sont identiques à celles de la tumeur précédente.

Dans les générations ultérieures aspect myxoïde et polymorphe fréquent.

Cas III de Peyron (Non publié). *Fibro-sarcome*. — **Poule**. Tumeur de la région pectorale gauche étendue de la base du bréchet et de la fourche sternale jusqu'à l'aile dont l'articulation est emprisonnée. Volume d'une grosse orange. Très dure, adhérent d'une part à la peau (ulcération), de l'autre au tissu musculaire dans lequel elle est incluse.

A la section, tissu fibreux et nacré très résistant, à l'intérieur, petit kyste à contenu gélatiniforme jaunâtre. Pas de métastases. Greffée le 31 août 1927. La tumeur est actuellement à sa 9^e génération, évolution toujours lente, la survie variant de 4 à 9 mois. Pas de métastases.

Histologiquement. — Fibro-sarcome, offrant la structure habituelle du type correspondant des tumeurs humaines. Longs faisceaux de fibroblastes régulièrement ordonnés et sectionnés dans les sens les plus divers. Les zones à type cellulaire prédominant passent progressivement à des travées plus riches en substance fondamentale fibrillaire de nature collagène. Nous n'avons pas jugé utile de donner une figure histologique les dispositions étant identiques à celles du cas anglais de Begg reproduit plus loin : même abondance de vaisseaux allongés à endothélium net d'où l'aspect fissuraire de certaines zones. Parfois les éléments

néoplasiques esquissent des collerettes périthéliales. Ce dernier caractère entre autres justifie la dénomination de fibro-sarcome, plutôt que celle de fibrome simple, malgré que certains points puissent faire admettre ce dernier diagnostic. Dans la série des greffes la tumeur a paru à un moment donné se ramollir et accélérer son évolution, mais cette modification transitoire ne s'est pas maintenue, contrairement à ce qu'on verra dans le cas suivant de Begg. Volume parfois énorme des tumeurs qui se substituent complètement au muscle sous l'aponévrose pectorale. Reproduction par filtrat dès les premières générations.

Cas de Truche, Limousin, Troisier (inédit). — Sarcome développé dans les muscles du membre inférieur droit. Métastase dans le foie. Tumeur greffée. Type fusiforme.

V

Cas de l'Institut Anglais du Cancer.

Cas de Begg (1927), *Fibro-sarcome à évolution lente* (fig. 6 et 7). — Petite tumeur dure découverte à l'autopsie sur une anse intestinale. A la coupe, aspect fibreux uniforme. Greffe dans la région pectorale de 5 poulets, toutes positives, aspect fibreux, dense, évolution très lente (de 188 à 331 jours) qui s'est maintenue jusqu'au 7^e passage. A partir de cette date, structure plus molle et évolution plus rapide.

Histologiquement, aspect de fibrome pur dans la tumeur spontanée, éléments cellulaires de type fusiforme noyés dans une substance fondamentale fibreuse. Durant les sept géné-

rations de greffe, maintien de cette architecture fibro-sarcomateuse. A partir de la 8^e, prédominance du type cellulaire, augmentation de nombre et de dimensions des éléments néoplasiques, métastases exceptionnelles au début ; une à la troisième génération (poumons) animal sacrifié à 11 mois ; une à la sixième (jambe) animal mort au 250^e jour). A la 8^e génération nodules hépatiques et spléniques à cellules rondes (dont la greffe et le filtrat sont d'ailleurs restés négatifs) et qui offrent une structure toute différente de celle des greffes pectorales. L'auteur élimine l'hypothèse de leur origine métastatique par embolie et considère qu'*un nouveau processus néoplasique est venu ici se surajouter au premier* (fait important à rapprocher de l'opinion développée par Peyron sur l'origine directe ou hémotogène de certaines métastases).

Il y aurait lieu de vérifier attentivement si le nodule métastatique de la jambe que nous venons de mentionner est bien dû à une embolie néoplasique. Reproduction par filtrat (sur bougie Berckfeld N), à partir de la 8^e génération seulement, c'est-à-dire à partir du changement de structure. Jusqu'alors la tumeur avait paru trop dure pour qu'on puisse obtenir facilement un filtrat. Nodules pectoraux perceptibles au 23^e jour, résultats également positifs avec l'extrait sec. Noter la différence avec le fibro-sarcome de Peyron où le filtrat s'est montré positif dès le début.

Cas de Murray et Begg (1931). *Endothéliome* (fig. 8 à 11). — Il convient de donner une mention spéciale à cette curieuse tumeur observée chez un coq dans la cavité abdominale duquel on trouva un grand nombre de nodules

de couleur gris blanchâtre infiltrant en particulier le foie et les reins, la rate étant intacte. *Mais il n'a pas été possible d'établir au juste quel était le point de départ de la tumeur. Histologiquement structure très polymorphe* montrant ici des éléments globocellulaires en amas plus ou moins denses, ailleurs des éléments fusiformes irréguliers avec formes géantes à noyaux multiples; ces derniers sont vraisemblablement liés à une réaction cellulaire autour des débris nécrosés et affectent parfois, secondairement par disparition de leur partie centrale, une apparence épithéliale glanduliforme. Cette tumeur de type assez énigmatique, a pu être reproduite par filtrat, *révélant alors dans ses générations expérimentales des caractères d'ordre spécial qui permettent de la considérer comme un endothéliome, ou angiosarcome des vaisseaux sanguins.*

Les métastases, quel que soit le mode de reproduction de la tumeur (greffe, filtrat extrait desséché) intéressent surtout la rate et le foie, rarement les poumons et les reins (différence par rapport aux sarcomes habituels). Mais en outre elles intéressent fréquemment, et même parfois presque exclusivement, les trois organes suivants :

1° *Thymus.*

2° *Peau.* — Petits nodules durs, riches en cellules géantes et à évolution particulièrement lente.

3° *Péritoine.* — Nodules multiples criblant la séreuse viscérale, mais laissant intact le feuillet pariétal; ils peuvent envahir la musculuse et la sous-muqueuse de l'intestin (dans ces petits nodules mésentériques au début, les auteurs anglais ont fait des observations intéressantes sur les pre-

miers stades de la néoplasie en comparant des coupes et des préparations par étalement.

Ils ont également pu y observer par places une curieuse modification du mésothélium péritonéal (épaississement avec cils vibratils et cellules à mucus) représentant une métaplasie probablement secondaire ou collatérale déterminée par les sécrétions des cellules néoplasiques voisines. Pour les nodules hépatiques et rénaux, ils admettent la genèse exclusive aux dépens de petites embolies cellulaires venues des vaisseaux.

L'histogénèse. — Les premiers stades présentent des dispositions variables suivant qu'il s'agit de filtrat ou de greffe.

A) *Filtrat.* — Vers le 6^e jour, apparition de manchons péri-vasculaires de lymphocytes, se distinguant bientôt de ceux des vaisseaux par l'accroissement de l'auréole cytoplasmique et du noyau qui devient plus pâle. Au 9^e jour, ces éléments très nombreux ont l'aspect de macrophages. Ils sont volumineux, les uns en mitose (*fait exceptionnel dans les réactions macrophagiques habituelles*) les autres en différenciation active, en particulier dans leur zone périphérique vacuolisée et basophile. On observe le début de la pénétration des capillaires. Au 13^e jour l'angiogenèse progresse, et surtout, fait capital, les éléments endothéliaux montrent *progressivement dans leurs noyaux des caractères identiques à ceux des amas néoplasiques qui les entourent*. On peut d'ailleurs trouver des éléments néoplasiques du stroma encore rattachés par de minces pédicules à la paroi vasculaire.

B) *Greffes.* — Les premiers stades diffèrent naturelle-

ment des dispositions précédentes. Evolution rapide. Au bout d'une semaine la tumeur est déjà développée et envahit les tissus voisins. Son accroissement, s'effectuerait, sinon exclusivement, du moins principalement par multiplication des éléments du greffon. Au bout de 24 heures on constate une nécrose dans la région centrale de ce dernier, au bout du deuxième jour et durant le troisième, apparaît une petite zone périphérique gélatiniforme et transparente. Histologiquement on note déjà dès cette période, le gonflement et la prolifération des endothéliums vasculaires qui sont au contraire beaucoup plus tardifs (fin de la deuxième semaine) lorsqu'on a utilisé un extrait desséché. Cette néoformation endothéliale est parfois très marquée au point de faire disparaître la lumière, formations multinucléées assez fréquentes.

L'intérêt considérable de cette tumeur réside surtout dans la mise en évidence aux premiers stades de sa reproduction, (par filtrat) du rôle des macrophages et de leurs mitoses. On y reviendra plus loin. Son évolution est actuellement rapide (4 à 6 semaines) les métastases intéressent surtout la rate et le foie, plus rarement les poumons et les reins.

En définition, on arrive au chiffre total de 15 cas, destiné probablement à s'accroître rapidement, l'importance et la facilité des greffes étant aujourd'hui bien établies. Il faut y ajouter une quinzième observation sur laquelle nous possédons seulement l'indication bibliographique. Elle a été publiée par le professeur Roffo dans le *Bulletin de l'Institut du*

Cancer de Buenos-Ayres en 1923 et se rapporterait à un sarcome globocellulaire. Dans l'exposé général qui va suivre nous aurons principalement en vue les sarcomes habituels qui en dépit de leur terminologie variable (types fusiformes, myxoïdes, polymorphes), sont très voisins les uns des autres.

CHAPITRE III

Technique des greffes, évolution générale, les métastases, les problèmes de l'immunité et de la résistance.

La greffe.

Les masses musculaires sont les plus favorables en raison surtout de la vascularisation. Le pectoral est le lieu d'élection, la tumeur pouvant y atteindre un volume considérable sans gêner l'animal dans sa marche et son alimentation. Il est curieux que les auteurs américains et même Pentimalli n'aient pas songé à utiliser les bajoues qui ont donné à Peyron d'excellents résultats. Dans cette localisation l'évolution du sarcome est plus lente et on peut y suivre plus facilement l'apparition des premiers nodules, en particulier après l'injection de filtrat. Elles sont par contre moins favorables, surtout les crêtes, en raison de leur température plus basse que celle du reste du corps, il ne faut donc pas les utiliser lorsqu'on cherche simplement à perpétuer la tumeur.

Tadenuma a souvent pratiqué des greffes à la face inférieure de l'aile. L'évolution paraît s'y faire plus lentement et on peut suivre plus facilement les résultats de l'ablation chirurgicale par amputation.

Technique.

Précautions aseptiques habituelles. — On prélève la tumeur que l'on découpe en très petits fragments à l'aide de ciseaux ; dans le procédé habituel au trocart on introduit directement un ou deux de ces fragments dans le pectoral. Si on veut au contraire utiliser la seringue il faut broyer la tumeur, soit avec un broyeur Latapie, soit si l'on n'en possède pas, dans un mortier en s'aidant de sable stérile. On ajoute à cette bouillie une certaine quantité de sérum physiologique que l'on mélange bien, et on laisse reposer. Il se forme un culot épais composé du sable et des gros fragments qui ont échappé au broyage et un liquide trouble surnageant contenant de nombreux éléments cellulaires. C'est ce liquide que l'on injecte en ayant soin d'adapter à la seringue une aiguille d'un assez gros calibre (aiguilles vétérinaires).

Pour la filtration se sert de cette même émulsion en mesurant lorsque c'est nécessaire le taux de la dilution, par rapport au poids du tissu néoplasique utilisé, précision qui, dans la greffe simple reste négligeable.

Dans la technique de cette greffe (1) il n'y a rien de

1. Plusieurs auteurs, Pentimalli, Llambias, ont spécialement étudié le mode de reproduction de la tumeur à l'aide du sang d'animaux porteurs d'une greffe déjà constituée. Les travaux les plus récents sont ceux de Lewis et Andervont qui ont transmis en série par injection de sang, de plasma et de leucocytes lavés, le sarcome de Rous et celui de Carrel par l'indol.

particulier par rapport à celle des mammifères, *en dehors du fait que les accidents infectieux y sont beaucoup plus rares* (que chez la souris par exemple). Il faut éviter naturellement d'employer les parties nécrosées (partie centrale de la tumeur). Le pourcentage des greffes positives est considérable dans les tumeurs malignes (85 à 100 %). Dans l'ostéochondrome bénin de Tytler il n'a pas dépassé 60 %, le fibrosarcome bénin de Peyron a donné 70 à 80 % ; et le chondrome de Fujinami, 88 %.

D'une façon générale, même si les éléments cellulaires introduits sont rares ou nécrosés, le succès reste assuré (avec une évolution plus lente toutefois) à l'aide du seul agent pathogène.

La question du dosage variable (émulsion et filtrat) et celle des facteurs divers d'ordre physico-chimique ou biologique, qui déterminent les variations de virulence ont été naturellement envisagées par la plupart des expérimentateurs. Elles sont spécialement étudiées dans les mémoires récentes de Gye-Andrewes et de Baker-McIntosh. Selon les premiers de ces auteurs la proportion d'un gramme pour 100 cmc. de la solution est la plus favorable. A dose plus forte la filtration est plus lente et le rôle pathogène moins constant. La filtration grossière à travers du papier buvard et du sable donne un liquide d'une haute virulence dont 0,001 cmc. suffisent à reproduire le sarcome. Après filtration la virulence est moins forte, par exemple après Chamberland L₈ il faut au minimum 0,01 cmc. En pra-

tique Gye utilisait ordinairement 1 cmc. soit la dose équivalente à 0,01 ou 0,02 cmc. de tissu néoplasique frais. Les bougies Chamberland sont particulièrement indiquées lorsqu'on veut obtenir une petite quantité de liquide, les bougies Mandler dans le cas contraire. Il reste d'ailleurs difficile d'établir une comparaison précise entre des filtres de substance différente. Approximativement on peut considérer que 1 cmc. de filtrat sur bougie L' a un pouvoir pathogène équivalent à celui de 1/5 de cmc. d'un filtrat grossier (papier buvard et sable). Le filtrat Chamberland L³ n'est pathogène qu'au-dessus d'un centim. cube ; et après L⁵, il reste toujours inactif. Baker et MacIntosh ont spécialement mis en évidence l'importance des variations du pH et de la température.

Evolution.

Avec les sarcomes malins de la variété habituelle le nodule de la greffe pectorale commence à être perceptible du 8^e au 12^e jour suivant que le muscle a été intéressé dans sa partie superficielle ou profonde ; il faut un long délai dans le chondrosarcome de Tytler (30^e jour) et dans les deux fibrosarcomes à marche lente de Peyron et de Begg (6 semaines à 2 mois).

Mais cette évolution rapide ne s'observe qu'après une série de passages et dans divers cas greffés jusqu'ici on a toujours noté une lenteur relative dans la première génération et même les suivantes

surtout lorsqu'on utilisait des animaux d'une race différente de celle qui avait fourni la tumeur spontanée. Il est exceptionnel d'observer comme dans le cas III de Rous une évolution plus rapide sur une race différente.

Les adultes résistent plus longtemps que les jeunes poulets ; les métastases, en raison de cette survie plus longue, sont plus fréquentes. Les animaux meurent ordinairement entre la 3^e et la 5^e semaine après avoir présenté des signes d'altération graves de l'état général (crête pâle et flétrie, amaigrissement, sans parler des symptômes spéciaux en rapport avec la localisation de certaines métastases (paralyse unilatérale par compression des nerfs périphériques).

Dans les deux fibrosarcomes à évolution lente dont la greffe a été obtenue par Begg et par Peyron, l'évolution a été naturellement plus lente, de 7 à 11 mois suivant les cas.

Une notion importante est celle de *l'accélération parfois brusque (coup de fouet) imprimée aux métastases par l'extirpation des greffes*, pratiquées dans les bajoues (fig. 12). Dans des cas de cet ordre l'extension des nodules métastatiques est évidente et c'est seulement sur son mécanisme que l'on peut discuter. Il est probable que cette notion déjà établie par plusieurs auteurs, à propos des greffes de souris et contestée à tort par certains chirurgiens aurait été observée antérieurement si les auteurs n'avaient pas pratiqué exclusivement les

greffes pectorales ; ces dernières en effet ne se prêtent guère à l'extirpation chirurgicale et les divers essais de régression expérimentale tentés à l'aide de produits chimiques divers n'ont jamais réussi à entraver l'évolution de la tumeur. Tous les auteurs s'accordent sur une seconde notion, savoir la nécessité d'un bon état général pour l'évolution des greffes. L'apparition d'une maladie quelconque en particulier celle d'un état infectieux, entraîne immédiatement un ralentissement qui se traduit par une diminution de volume et d'une consistance plus dure avec délimitation plus nette du nodule.

Les réactions des fibres musculaires dans les greffes pectorales (fig. 13 à 17).

Cette question importante est liée à l'analyse expérimentale des premiers stades du sarcome dans les divers tissus, qui ne rentre pas elle-même dans le cadre de notre sujet ; nous nous bornerons donc à signaler l'essentiel. Il est commun et presque banal d'observer dans la zone d'envahissement du muscle un processus de sarcolyse. Les fibres musculaires se fragmentent à la fois en petits amas syncytiaux et en amas cellulaires distincts (myocytes) qui revêtent les uns et les autres un aspect nettement dégénératif se traduisant en particulier par une invasion de petits macrophages. Mais d'autre part dans les tumeurs produites par injection de filtrat les myocytes peuvent présenter une évolution diffé-

rente, mise en évidence par Peyron. Ils s'incorporent aux éléments néoplasiques issus des cellules conjonctives interstitielles et après une série de mitoses coïncidant avec leur dédifférenciation, ils engendrent de petits éléments impossibles à distinguer des cellules conjonctives. Enfin dans des cas très rares ces myocytes pectoraux gardant plus longtemps leur grand volume initial et leurs myofibrilles sidérophiles se retrouvent dans les métastases pulmonaires et ovariennes ce qui permet alors d'affirmer qu'elles sont véritablement dues à des embolies cellulaires issues de la greffe. La rapidité de cette dédifférenciation des éléments musculaires ne permet malheureusement pas d'en donner une démonstration rigoureuse dans beaucoup de cas où elle est cependant probable. Ainsi s'explique qu'elle ait été contestée par la plupart des auteurs, (en particulier par Pentimalli, Teutschlaender et Llambias). En fait ici comme dans les rhabdomyomes de la pathologie humaine, le processus devient facile à reconstituer lorsqu'on a pu observer un cas typique (on se reportera pour l'étude des évolutions cellulaires dans les rhabdomyo-sarcomes humains au mémoire de Montpellier *Bull. Ass., Cancer* 1929, et au fascicule de l'*Atlas du Cancer*, (muscles) rédigé par Peyron, qui se complètent l'un l'autre). Diverses figures de Rous montrent le processus habituel de dissociation des fibres striées par les éléments sarcomateux, les dispositions sont bien différentes dans les figures 18-19-20 empruntées au mémoire de Peyron.

**Les variations d'ordre histologique
et fonctionnel
dans l'évolution des tumeurs greffées.**

Comme chez les Mammifères, les tumeurs greffées gardent ici dans la série des générations un type déterminé mais peuvent présenter également certaines variations, les unes d'ordre purement local ou secondaire, les autres d'ordre général.

1^o Processus dégénératifs.

Source fréquente de changements pouvant masquer la nature néoplasique des lésions ; ils n'ont rien de spécial dans leurs diverses modalités (pynose, gonflement de la cellule, cytolyse) hormis leur fréquence liée à l'accroissement trop rapide ne permettant pas le développement parallèle du stroma vasculaire.

2^o Variations dans la topographie générale.

Noter ici :

a) Dans les greffes pectorales la curieuse disposition des éléments sarcomateux, qui, après avoir dissocié les fibres musculaires, *prennent uniformément dans certains cas une direction perpendiculaire à ces dernières.*

b) La topographie alvéolaire dans ce même envahissement des muscles. Rous y voit une infil-

tration des cellules sarcomateuses à l'intérieur des gaines sarcolemmiques et l'oppose au simple processus habituel de dissociation. En fait, nous pensons qu'il s'agit souvent d'une prolifération des éléments musculaires eux-mêmes, tantôt purement réactionnelle, ou inflammatoire, tantôt, mais plus rarement, néoplasique.

c) La présence de cavités vasculaires nombreuses donnant un aspect sinusoïde ou fissuraire. Nous inclinait à en faire une particularité spéciale à son cas 3 (Gésier) ; en réalité c'est un caractère général dans l'organisation des sarcomes ou des myomes dont il permet d'apprécier la malignité d'après le caractère plus ou moins rudimentaire de la différenciation endothéliale.

d) La présence de plages d'aspect mucoïde. Elles traduisent le développement considérable d'une substance fondamentale amorphe ou fibrillaire ; la dissociation des éléments fusiformes conduit ainsi à un *type myxoïde purement secondaire*. Cette modification caractéristique du tissu sarcomateux greffé est parfois esquissée par places dans les tumeurs spontanées, on la retrouve par exemple dans une figure de l'exposé de Mlle Makower relative à un sarcome du cou. Les diagnostics de myxo-sarcome, en particulier dans les cas japonais, *ne doivent donc pas laisser croire à un type néoplasique vraiment distinct* des variétés fusiformes et polymorphes.

e) Les amas de petites rondes ou polymorphes avec formes de passage au type fusiforme allongé.

Ce dernier fait n'offre pas une importance particulière lorsqu'il s'observe (surtout par places) dans une tumeur déjà constituée, mais son intérêt est spécial, et sa signification d'ailleurs discutée, lorsqu'il s'agit des premiers stades expérimentaux du sarcome pur après injection de filtrat dans le tissu conjonctif ou encore des petits nodules microscopiques développés dans les viscères.

Nous y reviendrons à propos de l'origine locale de certaines métastases et du rôle éventuel des éléments lympho-conjonctifs (monocytes et macrophages) dans la genèse des premiers stades du sarcome.

f) Les cellules géantes s'observent dans des conditions diverses, en laissant de côté naturellement les réactions granulomateuses ou à corps étrangers déterminées par l'adjonction de la terre à diatomées (Kieselguhr) Rous a bien décrit et figuré dans sa tumeur 1 des petits éléments multinuclés provenant des cellules sarcomateuses elles-mêmes et qui s'observeraient souvent, mais pas toujours, dans les greffes à évolution lente. A la suite des données récentes de Carrel relatives au dualisme de la constitution cellulaire des sarcomes, il serait peut-être intéressant de reprendre cette étude des cellules géantes afin de vérifier si elles sont issues des macrophages ou au contraire des fibroblastes.

g) La variété hémorragique. Elle fut observée par Rous 15 mois après le début des greffes de la tumeur 1 et sur les animaux de la 8^e génération,

soit peu de temps après la phase de malignité maxima qui correspondait à la 6^e génération. Dans la greffe, l'hémorragie succédant toujours à la nécrose centrale, est relativement tardive, mais elle peut être très précoce dans les métastases viscérales ; ce type hémorragique est assez rare dans les poumons, le cœur, le rein, l'ovaire (au niveau de ce dernier on peut observer alors de volumineux kystes folliculaires à contenu sanguin). Ce sont les métastases hépatiques qui offrent l'aspect le plus caractéristique et entraînent d'ailleurs la mort. On retrouve alors dans le péritoine des caillots sanguins d'âge, de consistance et de rapports très variables ; parfois au lieu d'un ou deux nodules volumineux, le foie montre une multitude de nodules hémorragiques et c'est ici surtout que se posent les questions discutées plus loin, de leur origine embolique ou au contraire par prolifération du stroma conjonctivo-vasculaire sous l'influence du virus.

3^o Variations liées à une action polyvalente de l'agent pathogène sur des tissus d'origines diverses.

Nous avons déjà indiqué que la tumeur considérée par Rous comme un sarcome dissociant les fibres musculaires, offre en réalité dans certains cas une prolifération simultanée (ordinairement accessoire mais parfois marquée) des éléments musculaires eux-mêmes ; ce caractère myotrope de l'agent pathogène expliquerait d'autre part selon Peyron, la

genèse directe sur place des métastases viscérales des organes musculaires tels que le gésier et le myocarde. Il est difficile d'apprécier, même dans les cas favorables, l'importance de cette participation des fibres musculaires à la greffe pectorale ainsi que les facteurs qui la déterminent. Mais il était indispensable pour la mettre en évidence d'étudier d'abord le type conjonctif pur de la tumeur obtenue par l'action du filtrat sur le tissu conjonctif ; c'est ce qu'a fait Peyron au niveau des bajoues et les premiers stades du sarcome pur ainsi obtenu contrastent avec ceux de la tumeur plus polymorphe du pectoral. Cette action polyvalente est également confirmée :

a) Par l'étude des stades initiaux des tumeurs obtenues par injection de filtrat dans la cavité pari-tonéale et qui montrent la prolifération du mésothélium séreux.

b) Par les travaux des japonais Kon et Fujii qui ont observé chez des races japonaises pourvues de chromatophores au niveau des os, la prolifération de ces derniers après injection de filtrat dans la cavité osseuse (toutefois ils n'ont pas apporté la *preuve que les éléments mélaniques se retrouvent dans les nodules métastatiques*).

Ces diverses constatations sont en opposition avec l'opinion de Rous telle qu'il l'énonçait en particulier dans son mémoire de 1913 (*Journ. of Exp. Med.*, t. 17, p. 228). « Toutes nos tentatives pour obtenir « des néoplasies de morphologie différente ou spé-

« ciale en mettant l'agent pathogène en contact avec « des types cellulaires spéciaux ont abouti à un « échec ». Après lui la plupart des auteurs, (en particulier Llambias et Pentimalli) ont également insisté sur cette réaction exclusive du tissu conjonctif, sans tenir suffisamment compte des possibilités résultant de la dédifférenciation d'autres lignées cellulaires.

Les métastases (fig. 17 à 23).

Leur constatation dans les tumeurs greffées ou reproduites est toujours importante, elle permet d'affirmer la malignité dans les cas douteux où la tumeur spontanée primitive offrait l'apparence bénigne d'un fibrome ou fibrosarcome et d'autre part le mécanisme de leur développement contribue à éclairer la pathologie générale des sarcomes aviaires.

A) RÉPARTITION.

La comparaison des diverses tumeurs greffées a permis d'établir ici comme le savait déjà pour les tumeurs des mammifères, que les divers types cellulaires ou étiologiques de tumeurs malignes ont chacun un terrain de prédilection pour la distribution de leurs métastases; la topographie peut être très différente, même pour des néoplasies plus ou moins analogues ou apparentées. Ainsi dans l'endothéliome sanguin de Murray et Begg on note la rareté relative des nodules pulmonaires, presque

constants, au contraire, dans les sarcomes habituels et on trouve d'autre part *des nodules cutanés ou thymiques qui n'avaient guère été observés jusqu'alors*. Dans les sarcomes greffés du type habituel fusiforme ou polymorphe la localisation viscérale la plus fréquente est le poumon ; viennent ensuite : le foie, le cœur, l'ovaire (ce dernier surtout envahi dans les périodes de ponte en raison de la congestion vasculaire) le tube digestif, en particulier le gésier, le rein où leur absence avait été affirmée à tort par certains expérimentateurs, la rate, le mésentère, les muscles ; pour ces derniers les métastases n'ont guère été signalées que dans la tumeur 3 de Rous, sarcome d'origine peut-être musculaire selon la conception de Peyron, les nodules secondaires des muscles n'y sont peut-être pas issus d'embolies cellulaires ainsi qu'on va y revenir. Dans le myxo-sarcome 2 de Fujinami, Tadenuma qui a minutieusement étudié la topographie et le mode de production des métastases constate leur absence dans les poumons et leur siège presque exclusif sur le gésier.

B) RÔLE DE DIVERS FACTEURS.

1^o La *lenteur relative de l'évolution* de la tumeur greffée augmente naturellement la fréquence des métastases qui ont ainsi le temps de se développer. Le fait est connu depuis longtemps dans les tumeurs malignes de mammifères, mais il ne reste exact que dans le cadre des sarcomes malins et on a vu d'autre

part à propos des fibro-sarcomes bénins, que dans celui de Begg l'accélération brusque de la tumeur coïncidait au contraire avec l'apparition de nodules viscéraux, qui offraient d'ailleurs un type spécial.

2^o Tadenuma a établi *que les saignées répétées* augmentaient considérablement la fréquence et le nombre des nodules métastatiques (1). Il en est de même dans les tumeurs des Mammifères.

Au total sur 60 animaux saignés, 16 ont montré des métastases (20 nodules en tout) 8 sur le gésier, 3 à l'endroit de la saignée, 2 sur le foie, 2 sur le mésentère, 2 sur l'intestin, 1 sur le poumon. Et sur les 60 témoins, 3 seulement ont montré des métastases, n'intéressant pas d'ailleurs le gésier. Cette dernière localisation a donc bien été provoquée par la diminution répétée de la masse sanguine. Il ne faut pas perdre de vue que ce myxosarcome de Fujinami est nettement malin et donne 100 % de greffes positives.

1. Ainsi, par exemple, dans sa 2^e série (p. 399 de son mémoire) sur 10 témoins on trouve une métastase au gésier, tandis que sur les 10 animaux ayant reçu la même greffe pectorale mais subit ultérieurement des saignées répétées, 5 montrent des nodules sur le tube digestif : 2 sur l'intestin, deux sur le gésier, un sur le foie et le gésier,

Dans sa troisième série, rien sur les 10 animaux de contrôle par contre, 3 des 10 saignés montrent des nodules du gésier, l'un d'eux en outre sur le myocarde.

Dans la quatrième série, rien sur les 10 animaux de contrôle et un cas sur les autres (gésier) *idem*. Dans cette série, l'évolution plus rapide que d'habitude explique sans doute cette rareté (40 à 50 jours en moyenne, au lieu de 60 à 80 habituellement).

Dans la cinquième série, *idem*. Rien chez les témoins et deux chez les autres (gésier).

3^o L'extirpation de la tumeur primitive augmenterait le pourcentage et le nombre des métastases, le fait est souligné par Peyron (greffe des bajoues) par Tadenuma (greffe à la face inférieure de l'aile suivie d'amputation). Ce dernier donne les chiffres suivants : 58 animaux traités par amputation, 13 ont montré des métastases siégeant presque toutes au niveau dugésier. Elles ont apparu surtout dans les cas où l'amputation avait été pratiquée sur des tumeurs de plus de 50 jours.

4^o Le rôle du traumatisme a été établi par la démonstration à la fois simple et élégante de Pentimalli, qui en provoquant en des points divers à l'aide de thermocautère, des lésions inflammatoires, y a vu apparaître des métastases. Mais il n'en tire pas nettement la conclusion que les métastases expérimentales sont déterminées par le virus du sang circulant (en effet ce dernier ne se montre pas infectant pour d'autres animaux). Il conclut simplement qu'il y a accumulation de cellules sarcomateuses en un point de moindre résistance, et insiste sur cette prédisposition des tissus à la genèse de métastases qui résulte du traumatisme.

Ce dernier point n'est pas douteux et la genèse d'éléments conjonctifs jeunes à aptitudes régénératrices, constitue évidemment un facteur de réceptivité vis-à-vis du virus. Mais précisément *l'apport de ce dernier par les embolies cellulaires est ici moins vraisemblable que sa présence dans le sang* (à une dose d'ailleurs faible expliquant l'absence du

pouvoir pathogène de ce même sang lorsqu'on l'incule à d'autres animaux).

Nous allons retrouver ces mêmes difficultés d'interprétation ainsi que les hésitations de Pentimalli, à propos du rôle du virus dans la genèse des métastases spontanées.

L'origine des métastases.

Ce point important est toujours des plus discutés. Elles furent considérées par Rous et ses collaborateurs comme absolument homologues à celles des tumeurs des mammifères, c'est-à-dire issues d'une embolie cellulaire partie de la tumeur ou de la greffe primitive. *Rous semble parfois envisager, mais toujours pour l'écarter, en particulier à propos de sa tumeur 3 (sarcome du gésier) l'éventualité d'une genèse directe sur place aux dépens du tissu conjonctif des divers organes.* Cette hésitation s'explique assez bien par les difficultés du problème et, d'autre part, il n'est pas douteux que cette genèse sur place pouvait constituer au début de l'étude des tumeurs aviaires (et même actuellement aux yeux de nombreux pathologistes), *une objection grave à la nature néoplasique des lésions.* On devait pourtant reconnaître par la suite qu'à côté des métastases cellulaires ou vraies issues d'embolies néoplasiques et dont nous donnerons plus loin des exemples, on retrouvait des pseudo-métastases issues des proliférations du tissu conjonctif des

viscères ; elles prenaient naissance sous l'influence du virus introduit dans le sang par la greffe ou inoculation primitive et surtout par l'accroissement de la tumeur.

Dès 1922 en tentant de mettre en évidence la transformation néoplasique des éléments musculaires du pectoral après injection de filtrat et en cherchant dans ce but à retrouver des myocytes dans les métastases viscérales, Peyron constata qu'au niveau des poumons les nodules métastatiques de structure plutôt complexe et polymorphe étaient constitués, au moins partiellement, d'éléments nés sur place. Ce fait lui parut plus facile à démontrer dans des organes de structure relativement simple (organes musculaires, gésier, myocarde). Il en est de même pour certaines métastases du foie et de l'ovaire. Pentimalli, dans un mémoire spécial sur la question (1924), distingue :

1° *Des métastases blanches*, apparaissant surtout dans les tumeurs à évolution lente : les injections du sang ne sont ici infectieuses (c'est-à-dire susceptibles de reproduire une tumeur) que dans 60 % des cas.

2° *Des métastases rouges ou hémorragiques*. Cas à évolution rapide, sang virulent dans 100 % des cas. Même proportion pour les métastases mixtes, à la fois blanches et rouges.

Dans les deux cas le pathologiste italien admet comme Rous l'embolie, mais dans le second il s'y ajouterait une prolifération des cellules conjonc-

tives de l'organe. A vrai dire l'expression de sa pensée n'est pas toujours très nette sur ce point. Ainsi, par exemple, lorsqu'il décrit les petits nodules punctiformes, hémorragiques du foie constitués par un amas de petites cellules rondes ou polymorphes, il note bien qu'elles sont différentes des cellules fusiformes allongées de la tumeur pectorale et il hésite en raison de ce fait à affirmer leur origine embolique, reconnaissant qu'on pourrait les rapporter à la prolifération de l'endothélium vasculaire du foie sous l'influence du virus. Mais il ajoute immédiatement, que dans les nodules plus volumineux, s'accuse progressivement le type fusiforme de la greffe, et finalement il considère que ces variations morphologiques peuvent résulter simplement de phénomènes d'adaptation à des facteurs divers d'ordre trophique ou mécanique (pression d'éléments cellulaires, etc.).

L'opinion de Peyron est un peu différente : la distinction des métastases rouges et blanches lui paraît un peu schématique en raison de l'existence de cas de transition. Il reconnaît comme l'auteur italien l'importance qui s'attache à la vérification du pouvoir pathogène du caillot sanguin, mais ce test ne suffit pas pour pouvoir présumer de l'origine de la métastase. Il estime que dans les cas du gésier et du myocarde spécialement favorables on peut établir l'origine directe aux dépens des éléments musculaires de ces organes ; *et il retrouve ici le même caractère myotrope du virus* que dans cer-

taines greffes pectorales (avec myocytes dans les métastases pulmonaires). Sans vouloir exclure dans cette question difficile dont il poursuit l'étude, le mécanisme de l'embolie cellulaire, il considère que pour les deux cas précédents, l'action de l'embolie peut être réduite au simple rôle d'une inoculation, d'ailleurs peu probable puisque l'action du sang est suffisante.

Tadenuma dans les mémoires cités plus haut a étudié expérimentalement la genèse des métastases en injectant dans la veine axillaire une émulsion de tissu néoplasique. Dans ces conditions sur 10 animaux sains, les nodules se développèrent soit au point d'inoculation (paroi vasculaire rompue ou dilacérée) soit plus souvent au niveau du poumon (7 cas), soit sur le gésier (3 cas). Sur des poules déjà greffées 9 sur 10 montrèrent des nodules pulmonaires. Rapprochant ces faits de ceux signalés plus haut (ablation de la tumeur primitive), il considère que le développement des métastases est lié à l'apport des matériaux nutritifs, et d'autre part, facilité par la disparition, tantôt brusque (extirpation) tantôt progressive (saignée) des anti-corps que la greffe primitive produirait en abondance.

Les métastases seraient issues exclusivement d'embolies cellulaires, et ici encore il explique le rôle favorable de la saignée par la facilité plus grande qu'elle donne aux éléments néoplasiques pour résister aux phénomènes de phagocytose dans la circulation sanguine.

D'autre part, la diminution de résistance de l'organisme déterminée par l'extirpation de la greffe ou les saignées, favoriserait également la dissémination viscérale. Enfin, un dernier facteur important serait la prolongation de la vie obtenue par l'ablation de la greffe.

Telles sont les conclusions de l'étude minutieuse de l'auteur japonais. Elles tirent leur intérêt du nombre considérable d'animaux étudiés et surtout de l'évolution relativement lente de ce myxosarcome 2 de Fujinami. Les autres variétés de sarcome sur lesquelles Rous, Pentimalli et Peyron avaient jusqu'ici étudié les métastases étaient beaucoup moins favorables pour ce problème parce que les animaux mouraient trop rapidement. D'autre part, le choix de l'aile pour la greffe des tumeurs a été également des plus heureux parce que la région pectorale ne se prête pas à l'extirpation.

Murray et Begg, dans leur cas d'endothéliome, insistent en particulier pour les nodules rénaux, sur le rôle incontestable des embolies cellulaires dans la genèse de la métastase (belles figures).

La résistance vis-à-vis de la greffe

(fig. 23 à 25).

Les premières notions furent apportées dès 1912 dans le second mémoire des auteurs américains (Rous et Murphy). Ils rappellent au préalable l'état de la question chez les Mammifères ; elle venait d'y être étudiée chez la souris par Russell (dans le rap-

port de 1908 de l'Institut anglais du cancer) et par Da Fano. On savait que la régression d'un greffon immunisait l'animal vis-à-vis des greffes ultérieures de la même tumeur, et des observations avaient été faites sur le mécanisme histologique de cette régression qui paraissait s'effectuer de façon identique dans le cas d'immunité spontanée. On avait noté l'infiltration progressive à la périphérie du greffon en voie de dégénérescence, d'éléments lympho-conjonctifs (lymphocytes, plasmocytes, macrophages). Ces constatations allaient être le point de départ de la théorie bien connue de Murphy sur le rôle général du lymphocyte dans le rôle de résistance aux tumeurs. En fait, tout ce problème était (et reste encore) dominé par la notion fondamentale due aux travaux de l'Institut anglais du cancer : *celle de la stroma-réaction*. Celle-ci se traduit à l'état normal dans la greffe de l'épithélioma mammaire de souris, *par une substitution progressive du stroma conjonctivo-vasculaire de l'hôte à celui du greffon qui dégénère plus ou moins rapidement*. Ce sont les modalités de cette réaction : type fibroblastique pur, type angioblastique (tumeurs hémorragiques), qui donnent aux divers types d'épithéliomas d'un organe donné les caractères spéciaux à chaque cas. L'absence de cette organisation du stroma entraînant précisément la régression du greffon exprimerait ainsi l'immunité ou la résistance. Toutefois, certains auteurs, même pour les mammifères, contestent en totalité ou en partie cette interprétation. D'autre

part, elle est difficile à appliquer à la tumeur de la poule, *d'abord parce qu'il s'agit d'un sarcome, et ensuite parce que le tissu conjonctif de l'hôte sous l'influence de l'agent pathogène vient ajouter sa propre prolifération à celle des éléments du greffon.*

Dans leurs premières recherches Rous et Murphy procédèrent de la façon suivante :

Ils utilisèrent des lots d'origines diverses de la race Plymouth Rock, les uns réceptifs, les autres à immunité naturelle ou provoquée (par la régression d'une greffe antérieure) ainsi que plusieurs canards ou pigeons. Chacun d'eux recevait 8 ou 10 greffes sous-cutanées d'un à deux millimètres d'épaisseur en des points réperés par une marque colorée sur les téguments. On utilisait la zone latérale dépourvue de plumes entre l'aile et la cuisse. Les greffons prélevés à intervalles successifs étaient coupés en série.

Les résultats obtenus ont été les suivants :

1^o *Animaux réceptifs.* — Pendant les deux premiers jours, simple exsudation avec leucocytose autour du greffon, léger œdème avec dilatation vasculaire des tissus de l'hôte ; à la fin du deuxième jour et pendant le troisième, apparition de macrophages et de fibroblastes, début d'anatomoses (encore avasculaires) avec le greffon ; ce dernier se nourrit donc encore par simple imbibition, d'où la nécrose des parties centrales. Multiplication surtout amitotique, disparition des leucocytes polynucléaires, apparition de lymphocytes au niveau des points

d'attache ; à partir du 4^e jour genèse des capillaires dans un blastème mêlé de fibroblastes et macrophages, consécutivement forte poussée d'accroissement du greffon, dissémination parfois précoce de ses éléments néoplasiques, raréfaction ultérieure et parfois disparition complète des lymphocytes. Ce processus ainsi résumé est d'ailleurs *plus rapide lorsqu'on l'étudie sur l'animal porteur de la tumeur initiale (auto-greffe)*. Dans certains cas favorables on peut voir la moitié des éléments néoplasiques entrer simultanément en division. Cette multiplication des éléments du greffon assurerait seule le développement de la tumeur. A cette époque (1912) et même dans leurs mémoires ultérieurs, les biologistes de l'Institut Rockefeller n'admettaient pas la transformation sarcomateuse des cellules conjonctives par contact avec le greffon. A propos de ces premiers stades de la greffe chez les animaux réceptifs, ces auteurs figurent et décrivent la curieuse disposition d'un petit nodule au début développé sur le péritoine hépatique et encore dépourvu de vaisseaux. Il s'agissait d'un animal ayant reçu dans la cavité péritonéale une émulsion néoplasique. Dans ce cas on observe en effet côte à côte des tumeurs d'âge très variable et offrant tous les stades d'organisation de leur stroma conjunctivo-vasculaire.

Après injection intra-veineuse les nodules sarcomateux développés dans les poumons proviendraient exclusivement des éléments cellulaires de l'embolie et d'après l'examen des coupes sériées les auteurs

sont très affirmatifs sur ce point. (Nous avons fait précédemment à propos des métastases, des réserves sur cette opinion).

2^o *Animaux résistants.* — A. *Immunité naturelle.* — Pendant les deu premiers jours pas dex différences histologiques nettes avec la série précédente, mais ensuite dégénérescence progressive et mort du greffon suivant deux processus : a) *Absence complète de vascularisation*, d'où nécrose consécutive intéressant le centre puis la périphérie, infiltration de fibroblastes puis de lymphocytes ; b) *Plus souvent vascularisation avec croissance temporaire* puis infiltration lymphocytaire de la périphérie au centre devenant parfois si abondante qu'elle en imposerait pour un organe lymphoïde pré-existant, enfin disparition progressive des éléments néoplasiques du centre. Comme ces deux types s'observent sur un même animal, il s'agit vraisemblablement de simples variations dues à des facteurs d'ordre local. Naturellement les phénomènes de régression sont des plus tardifs dans les points richement vascularisés du pannicule sous-cutané, et les auteurs signalent avec raison que *dans les régions pauvres en vaisseaux, le greffon peut régresser même sur des animaux réceptifs.*

3^o *Animaux d'espèces différentes.* — Greffes hétérogènes. Les phénomènes observés chez les pigeons et les canards sont identiques. Le greffon sarcomateux de poule après une période d'accroissement de 8 à 10 jours, souvent très rapide, disparaît en

trois ou quatre semaines, l'infiltration lymphocytaire débute vers le 6^e jour, progresse rapidement et le petit granulome à cellules géantes ainsi constitué, survit longtemps aux éléments néoplasiques qui, dans l'espace de 48 heures meurent à peu près simultanément. Les auteurs font remarquer que ces mêmes caractères distinctifs par rapport aux types précédents se retrouvent chez les mammifères.

4^o Régression secondaire après un développement normal. — On peut la soupçonner lorsque la tumeur diminue de volume ou simplement durcit. L'involution peut être lente, durer plusieurs mois et se traduire par une dégénérescence pseudo-kystique dans le centre. C'est dans ces cas qu'on observe le mieux la répartition en nodules des éléments lympho-conjonctifs. Ici encore analogie très marquée avec les processus correspondants dans les tumeurs des mammifères et de l'homme.

5^o Immunité provoquée. — Elle est réalisée précisément après la régression d'une greffe comme chez les mammifères, toute tentative ultérieure étant vouée à la régression parfois dès les premiers stades, comme chez la souris. Toutefois, ici, *presque la moitié des cas on observe une première période de croissance normale et même infiltrante.* Les auteurs américains insistèrent sur cette différence pour contredire ici l'opinion de Bashford et Murray qui rapportaient chez la souris, l'involution de la greffe à l'absence d'une stroma-réaction. Cette série de constatations les avait conduit à attribuer

aux lymphocytes le rôle essentiel dans les phénomènes de résistance, notion déjà bien développée par Da Fano chez les Mammifères. Il s'agit selon eux d'une réaction purement locale des éléments lymphocytaires après leur sortie des vaisseaux, leur formule sanguine n'étant pas modifiée. Ils ont étudié comparativement les réactions lymphocytaires à la périphérie d'une vingtaine de greffons préalablement altérés par des procédés divers (chaleur, congélation, etc...) Dans ce cas après une période de régression et de nécrose, la néoplasie se constitue à partir du 8^e ou 10^e jour sous l'action de l'agent pathogène et les premiers éléments sarcomateux issus de l'hôte s'infiltrèrent dans les fibroblastes du granulome cicatriciel pris dans les tissus même de l'hôte. Or, selon Rous et Murphy, c'est seulement à partir de ce moment que l'on observe à la périphérie du nodule, des infiltrations lymphocytaires plus ou moins abondantes suivant le degré de résistance de l'hôte.

Leurs conclusions, assez discutables sur certains points, sont les suivantes :

1^o La réaction lymphocytaire ici n'est pas due à l'agent pathogène (point qui paraît assez évident) mais aux cellules néoplasiques.

2^o Elle est déterminée par les éléments néoplasiques et *seulement à la condition que ces derniers soient en état de vitalité*. Da Fano était arrivé à une même conclusion chez la souris d'après l'étude des greffes du tissu néoplasique mort... Néanmoins le

doute reste permis et les observations de Murphy et Rous, du moins dans leur description plutôt concise et schématique, n'établissent pas avec certitude que la réaction lymphocytaire soit liée à l'état d'activité néoplasique du tissu.

3^o Par contre, les réactions de type scléreux ou macrophagique autour de la tumeur en régression, ne soulèvent pas plus que chez les Mammifères de réelles difficultés d'interprétation. Il faut toutefois noter comme différence assez importante, selon Rous et Murphy, *l'absence de plasmocytes auxquels Da Fano fait jouer un rôle considérable dans les phénomènes de résistance*. Ce fait s'ajoute à beaucoup d'autres pour montrer que l'interprétation de cette question difficile appelle encore de nouvelles recherches.

Les greffes hétérogènes.

Tous les expérimentateurs s'accordaient jusqu'ici à reconnaître l'échec complet des tentatives de greffes pratiquées avec leurs tumeurs respectives de poulet sur des animaux d'espèces différentes (pigeons, canards, etc...) et ces résultats négatifs étaient conformes d'ailleurs à ceux observés à propos des tentatives de greffes hétérogènes des mammifères (homme, souris, rat). Mais tout récemment les travaux japonais du P^r Fujinami et de ses élèves, viennent d'établir que *cette barrière constituée par la spécificité biologique des tissus, pouvait*

être rompue. Ils ont réussi en effet à greffer au canard un des deux cas de myxosarcome signalés précédemment. Le pourcentage actuel des cas positifs sur le canard atteint 100 % et sur 150 animaux, deux seulement ont montré une immunité persistante. L'évolution de la tumeur est même plus rapide que chez le poulet et entraîne la mort entre le 14^e et le 20^e jour. Il n'y a d'ailleurs aucune différence de structure. Par contre, en ce qui concerne l'évolution, il faut noter l'hyperplasie splénique plus fréquente chez le canard *et surtout l'absence complète de métastases, fait important susceptible de justifier des réserves sur l'homologie des deux processus.*

Toutefois le fait que la tumeur qui avait atteint en 1929 sa 40^e génération chez le canard, peut-être transférée à nouveau au coq ou à la poule, permet semble-t-il, d'écarter toute objection.

Les auteurs considèrent que les générations successives de la tumeur chez le canard, *sont issues des éléments néoplasiques du poulet qui seraient complètement acclimatés à leur nouveau terrain biologique.* C'est là un point fondamental à résoudre, et nous ignorons les arguments donnés à l'appui de leur opinion, leur étude nous étant seulement connue par une analyse du *Cancer Review* (1930, p. 174). Ils ont également utilisé pour leurs expériences, le cobaye, le rat, le crapaud et ils ont constaté que le greffon après un séjour de 15 jours chez le cobaye (greffe sous-cutanée) et même de 35 jours chez le

crapaud peut être transplantée avec succès sur le coq.

Enfin, et c'est peut-être là la partie la plus ingénieuse de leur expérimentation, ils établissent que les animaux chez lesquels la greffe sous-cutanée a échoué (pigeon, cobaye, rat, crapaud) peuvent conserver l'agent pathogène dans leurs poumons, de sorte qu'à l'aide de ceux-ci, on peut reproduire la tumeur chez le coq. Ils ont ainsi réussi avec le poumon du rat (1 cas), celui du crapaud (1 cas) et celui du pigeon. Avec le crapaud, le pouvoir pathogène du poumon s'est maintenu 5 à 6 jours (et dans un cas 15 jours) après la tentative infructueuse de greffe.

Ces dernières expériences plaident nettement en faveur de la nature extra-cellulaire et infectieuse de l'agent pathogène, qui reste toujours discutée comme on va le voir plus loin.

Immunité provoquée.

Pentimalli essaya mais en vain d'obtenir une immunité en traitant les animaux pendant un temps assez long avec des quantités croissantes d'extrait de sarcome traité par le chloroforme-toluol (détruisant le virus).

Llambias (1924) dit obtenir chez la poule une immunité acquise par injection de filtrat de tumeur incapable d'empêcher le développement d'une tumeur très active, mais pouvant cependant en atté-

nuer la virulence et susceptible d'autre part d'arrêter l'évolution de tumeurs à faible activité.

Rous avait réussi à obtenir une immunisation préventive de la poule en injectant à l'oie un filtrat de tumeur (injection intra-veineuse ou intra-péritonéale). Le sérum des oies ainsi traité, débarrassé de ses éléments toxiques pour le coq et la poule rendait ces derniers réfractaires à la greffe. Ces derniers résultats ont une importance évidente pour le problème théorique de l'immunité qu'il ne saurait être question d'envisager ici.

Bornons-nous à constater que si cette méthode a des effets préventifs elle reste inefficace contre une tumeur déjà constituée.

Rayons X et radium.

La greffe pectorale constitue ici un mauvais objet d'étude en raison de la difficulté de sa délimitation, de son évolution rapide et des désordres anatomiques qu'elle entraîne (hémorragies, cavités nécrotiques) et des phénomènes d'intoxication liés à la résorption massive déterminée par les rayons.

Aussi les premières tentatives faites par certains auteurs (Llambias) n'ont-elles pas abouti à la stérilisation. C'est seulement en s'adressant à des tumeurs récentes et de petite taille qu'on a pu obtenir une régression d'ailleurs temporaire et incomplète.

Peyron (1923) a obtenu le premier une stérilisa-

tion ou guérison définitive en utilisant les bajoues. Elles offrent les avantages suivants ;

1^o La tumeur greffée y évolue lentement ;

2^o Elle reste au début bien localisée, circonscrite pour ainsi dire ;

3^o L'observation de la tumeur y est aisée. On peut suivre jour par jour sa régression ou au contraire son accroissement ;

4^o L'extirpation en est facile si l'on veut suivre histologiquement les stades du processus.

En utilisant des aiguilles chargées d'émanations (radon) mises à sa disposition par l'Institut du radium, et contenant suivant les cas de 1,30 millicuries à 4 millicuries, il a fait 20 séries d'expériences traitant deux poules à chaque fois. Les tumeurs dataient de 8 à 15 jours ; on tenait compte plutôt de leurs dimensions pour fixer la date de l'intervention. En effet, l'évolution est plus ou moins rapide suivant les animaux, la saison et l'état d'activité de la souche. Lorsque la tumeur atteignait le volume d'une noisette ou d'une noix elle était transpercée au moyen d'une aiguille qu'on fixait au moyen de fils de soie stériles, l'aiguille était laissée en place de 4 à 8 jours et la dose totale de radon absorbée était notée dans chaque cas au moyen des tableaux habituels permettant de fixer sa diminution progressive quotidienne.

Résultats immédiats : Parfois dans les jours suivants la tumeur augmente de volume, cette poussée assez brusque a coïncidé dans un sixième des cas

avec une généralisation viscérale plus marquée ; ordinairement la tumeur présente, dans la semaine qui suit une diminution de volume correspondant à la résorption des éléments cellulaires atteints de nécrose. Sur la moitié des animaux l'affaîssement de la tumeur s'est poursuivi durant deux à six semaines au bout desquelles l'évolution a été variable. Dans la moitié des cas de ce groupe la mort est survenu après un amaigrissement plus ou moins rapide ou prolongé déterminé par la résorption toxique *7 cas très nets avec absence de métastases vérifiées à l'autopsie*. Dans la seconde moitié de ce groupe la survie a atteint ou dépassé le 4^e mois. *Ce sont les cas correspondant aux séries les plus récentes pour lesquels la technique fut modifiée*. On utilisait jusqu'alors des doses inférieures à 1,5 millicuries et réparties sur 4 jours ; on a passé à ce moment à des doses supérieures allant jusqu'à 4 millicuries et réparties sur 5 à 9 jours, en employant des aiguilles de 0 mm. 3 au lieu de 0 mm. 4. Cette dernière modification est d'importance plutôt secondaire. Dans cette nouvelle technique on augmentait légèrement la dose initiale et on diminuait fortement l'intensité du rayonnement. Les résultats obtenus ont été bien meilleurs et la plupart des survies prolongées correspondent à cette modification.

Résultats tardifs :

5 survies de plus de trois mois ;

6 survies de plus de six mois ;

4 de plus d'un an dont deux ont dépassé légèrement 13 mois. Sur ces 15 cas où la résorption a été complète, on n'a vu qu'une fois survenir une récurrence. Il s'agissait d'une poule morte 5 mois après le début du traitement. La récurrence était petite et de marche très lente, mais on trouva à l'autopsie des métastases dans le poumon, le foie et le cœur. Dans un autre cas de mort après guérison apparente l'animal présentait des métastases (7 mois après). Dans les autres cas pas de métastases.

La démonstration d'une stérilisation complète étant ainsi faite, nous allons maintenant envisager pour l'interprétation générale de ces résultats, la série des recherches, pour la plupart postérieures à celles de Peyron et poursuivies à l'aide de techniques diverses.

Rous dans ses premières études *Mémoire de 1913*, t. 18) avait compris que l'action des rayons *pourrait être utilisée pour dissocier la cellule sarcomateuse et l'agent pathogène*. Il constate que le tissu néoplasique frais, son extrait desséché et son filtrat, gardent leur activité après avoir été exposés aux rayons X comme aux ultra-violets : ces derniers sont donc également inefficaces sur l'agent pathogène ; par contre l'élément cellulaire qu'on suppose ordinairement détruit par la dessiccation, l'est également par les ultra-violets mais résiste aux rayons X. Cette résistance *in vitro* de l'agent pathogène est confirmée pour les rayons X par Pentimalli (1923) Russ et Scott (1926) Lacassagne — Levaditi — Gal-

loway (1927); par le radium elle est établie par Peyron (un filtrat dans lequel on laisse deux et trois jours une aiguille radifère garde son action pathogène); pour les ultra-violets, elle est confirmée par Baker et Peacock.

Par contraste avec cette résistance in vitro du tissu et de l'agent pathogène, ces mêmes auteurs, ainsi que Mottram s'accordent à souligner que des doses relativement faibles suffisent comme chez la souris et le rat à arrêter le développement de la greffe sarcomateuse en place. Voici pour ces divers travaux les résultats obtenus.

Russ et Scott ont utilisé pour les fragments de tissu néoplasique, une dose 5 fois supérieures (et pour les filtrats 3 fois supérieure) à celle qui est requise pour entraîner la mort des cellules sarcomateuses du Rat et de la Souris.

Mottram a vérifié sur les coupes des tumeurs irradiées la présence des lésions habituelles de cytolyse et il se demande sans pouvoir résoudre la question, pourquoi l'agent infectieux qui paraît échapper à l'action des rayons X, n'infecte pas les tissus voisins.

Lacassagne — Levaditi-Galloway;

a) Dans la première série d'animaux ont irradié les tumeurs des bajoues; 6 sur 7 ont présenté consécutivement une réaction intense des muqueuses des voies digestives supérieures ayant entraîné la mort entre 5 et 12 jours, alors que la tumeur elle-même ne paraissait pas histologiquement très modi-

fiée. Le 7° a simplement montré un ralentissement de la tumeur (survie de 80 jours).

b) Dans la deuxième série (10) les greffes irradiées siégeaient sur la jambe ; on administra une dose de 90 à 150 H. filtre 4 mm. distance anticathode-peau 0,25 cm. Deux animaux la reçurent en une séance ; l'un mourut au bout de 4 jours, l'autre après 45 jours, sans tumeur, mais après un vaste ulcère de radio-nécrose. Sur 8 autres elle fut répartie en trois séances espacées de 5 à 11 jours. Leur survie, sauf pour un, fut notablement accrue de 26 à 60 jours, jusqu'à dix mois et demi pour un animal.

Dans leur ensemble, ces résultats sont moins favorables que ceux obtenus par Peyron à l'aide du radon ; et les différences sont évidemment liées aux réactions graves des tissus sains, en particulier dans la région cervicale, où elles empêchent l'utilisation des greffes sur les bajoues.

Chimiothérapie.

Les premières investigations méthodiques sont celles de Watermann, qui a étudié les effets en injections intra-veineuses d'une combinaison chimique de plomb avec des acides gras. Il a constaté un dépôt abondant de plomb dans les poumons ; et une survie plus considérable des animaux traités. Leurs greffes devenaient moins virulentes et donnaient presque toujours des échecs dans la série suivante.

CHAPITRE IV

Etude synthétique.

Nous allons maintenant essayer de dégager des faits qui viennent d'être exposés quelques conclusions générales. Ici se présentent deux difficultés : l'une tient au caractère discutable ou contradictoire de certaines notions, l'autre à la nécessité de nous limiter à l'étude générale des tumeurs greffées sans envisager les résultats des diverses investigations spéciales (analyse expérimentale des évolutions cellulaires, culture des tissus, embryomes expérimentaux, sarcomes par agents chimiques, etc)...

Les points qui nous paraissent acquis sont les suivants :

1° *La majorité des tumeurs greffables du coq et de la poule appartiennent au groupe des tumeurs conjonctives malignes (sarcome du type fusiforme ou polymorphe, ostéochondrome). En les comparant à ceux, beaucoup plus nombreux, dans lesquels la greffe a échoué, on se rend compte que ces derniers ne présentaient aucun caractère distinctif, hormis la particularité accidentelle (autolyse, nécrose totale, pièces d'autopsie) expliquant l'insuccès ; l'impor-*

tance de ces derniers facteurs reste d'ailleurs moins marquée que chez les mammifères et on peut dire d'une façon générale que les tumeurs malignes de type conjonctif *sont plus faciles à transplanter chez les oiseaux que chez les petits mammifères de laboratoire*, en raison sans doute du fait que l'agent pathogène extra-cellulaire survit aux altérations et à la mort des éléments cellulaires eux-mêmes. Il est permis de supposer qu'il en sera de même pour les tumeurs épithéliales, en particulier pour celles de l'ovaire; relativement fréquentes ou encore pour celles du blastème métanéphrique des jeunes coqs. Il se pourrait toutefois que le degré accentué d'autolyse soit ici une cause d'échec plus grave que pour les sarcomes.

Quoi qu'il en soit, le fait capital résultant déjà de cette comparaison des divers sarcomes spontanés est précisément celui qu'avait recherché A. Peyron : à savoir que toutes les tumeurs de ce groupe ont des caractères de structure et d'évolution analogues, sinon identiques. *On ne saurait envisager l'existence d'un type sarcomateux offrant les caractères de celui des Mammifères (absence de fibroblastes) et susceptible d'être ainsi opposé à la tumeur dite de Rous* qui représenterait alors un simple granulome infectieux à agent pathogène filtrable.

En d'autres termes, sans vouloir diminuer aucunement le grand mérite du biologiste de l'Institut Rockfeller, nous estimons qu'il faut abandonner l'expression de « tumeur de Rous » comme suscep-

tible de laisser croire à tort qu'il s'agit d'une variété spéciale. La notion capitale de la filtrabilité doit s'appliquer à tous les sarcomes du coq et de la poule, et probablement aux sarcomes aviaires en général.

2^o Les homologues avec les sarcomes des Mammifères sont actuellement établies avec certitude, à la fois par l'évolution générale (métastases par voie sanguine), par l'histogenèse et par des études cytologiques parmi lesquelles celles de Lipschutz et de Roskin sont les plus récentes. Ces dernières rapprochées des résultats de la culture des tissus néoplasiques (Carrel-Fischer, Borrel ; etc.) établissent que la constitution générale des tumeurs est sensiblement identique, quelle que soit leur origine (spontanée, expérimentale, par greffe, filtrat ou agents chimiques, goudron, arsenic, indol, etc...) Les éléments néoplasiques appartiennent à deux groupes.

1^o Fibroblastes conjonctifs du type habituel, éléments allongés, parfois irréguliers dont le cytoplasme est relativement pauvre en mitochondries, architecture réticulée fibrillaire ou granuleuse suivant les points (minutieusement décrite par Roskin, excellentes figures).

2^o Eléments amiboïdes. Cellules rondes ou globuleuses (Macrophages ou monocytes, suivant la terminologie variable des auteurs). Le contraste est très net entre l'exoplasme et l'endoplasme, et la genèse des pseudopodes s'y observe facilement.

Carrel dans une série d'études fondamentales et

méthodiquement conduites, a essayé d'isoler le potentiel évolutif de chaque variété, il a fait accepter que *les macrophages et les monocytes du sang représentent l'agent d'inoculation du facteur sarcomatogène filtrant*. Par contre, son hypothèse d'après laquelle ils engendreraient en outre par transformation les éléments fusocellulaires du sarcome est toujours contestée ; certains auteurs, en particulier Lewis (d'après les cultures) reviennent actuellement sur leur adhésion initiale à l'interprétation de Carrel qui restreint le rôle des fibroblastes. Ils considèrent que ces derniers représentent toujours l'élément essentiel du sarcome, et ils se demandent quel rôle on devra finalement attribuer aux macrophages. En somme Carrel fait du sarcome une sorte de monocytose et du monocyte lui-même un élément protéiforme. Il ne saurait être question d'exposer ici les arguments pour ou contre cette conception et nous voulons simplement conclure *qu'en dehors de la filtrabilité, aucun caractère distinctif essentiel ne peut être établi entre nos sarcomes et ceux de la pathologie humaine*.

3° On doit écarter définitivement l'opinion de certains pathologistes considérant les sarcomes greffés (en particulier le type de Rous) comme de simples granulomes inflammatoires. Avec la plupart des auteurs. Nous considérons comme peu fondées les conclusions de Mac Junkin qui, d'après les caractères histologiques et les évolutions cellulaires, a cru pouvoir *assimiler la tumeur de Rous à la lym-*

pho-granulomatose, ou maladie de Hodgkin. En France, lorsqu'ont été faites à l'Association du Cancer en 1919, les premières démonstrations de Peyron relatives aux tumeurs du pectoral et des bajoues, des anatomo-pathologistes expérimentés ont vivement contesté (en particulier Brault et surtout Durante) la nature sarcomateuse des lésions (1). Cette interprétation inexacte et que selon toute vraisemblance, ces auteurs ne maintiendraient plus aujourd'hui, peut s'expliquer par les modifications secondaires souvent très marquées des tumeurs expérimentales (nécrose, hémorragies, infiltration secondaire d'éléments lympho-conjonctifs et macrophagiques). On peut réussir à les éviter dans certaines conditions, en particulier en utilisant comme le fait Peyron, les bajoues, où le sarcome pur obtenu par filtrat garde une évolution plus lente et un aspect typique.

D'autre part il ne faut jamais perdre de vue que ces variations, spéciales et inconstantes, s'observent dans l'évolution de tumeurs spontanées dont la structure initiale offrait la régularité et l'aspect organoïde des néoplasies vraies.

4° La reproduction par filtrat s'observe non seulement dans les sarcomes malins, mais encore dans les tumeurs bénignes ou de malignité atténuée,

1. Durante était convaincu à cette époque qu'il s'agissait de simples lésions d'inflammation chronique — et il n'hésitait pas à considérer qu'il fallait avoir *le cerveau fêlé* pour soutenir le Diagnostic de Sarcome ! —

telles que les deux fibro-sarcomes récemment étudiés à l'Institut anglais du Cancer et à l'Institut Pasteur.

5^o Cette notion de la filtrabilité, si importante par les résultats déjà acquis et leur développement ultérieur, ne *représente ni en biologie ni en pathologie générale, une barrière absolue les séparant des sarcomes des mammifères*. On peut en effet dans l'étude expérimentale d'une souche déterminée, la voir disparaître temporairement sans qu'on puisse en donner la raison ; les éléments cellulaires deviennent alors indispensables pendant quelque temps pour perpétuer la tumeur. *C'est un des rares faits bien observés par Gye, et qui ait survécu à son hypothèse aujourd'hui abandonnée*, du dualisme de l'agent pathogène. On peut invoquer de la même façon, bien que l'origine de la tumeur soit ici moins nette, le cas de certains sarcomes chimiques produits par injection de goudron et pour lesquels Murphy n'a pas réussi à obtenir la reproduction par filtrat.

6^e. La question des greffes hétérogènes ouverte par les récents travaux japonais, va très probablement ranimer la controverse et les objections relative à la nature sarcomateuse des lésions. Il n'est pas douteux que chez les Mammifères, les diverses tentatives faites pour acclimater une tumeur sur une espèce différente aient toujours échoué jusqu'ici. Par exemple dans l'étude du sarcome infectieux des organes génitaux de la chienne, dont les

lésions offrent des aspects de lympho-sarcome, on a précisément invoqué contre leur nature néoplasique les succès des greffes pratiquées chez le renard. La greffe du poulet au canard constitue un fait nouveau auquel l'autorité de Fujinami confère une valeur particulière. Restera-t-il isolé ou débordera-t-il le cadre des tumeurs aviaires pour élargir nos conceptions relatives aux tumeurs des Mammi-fères? On ne peut encore se prononcer. Il est probable que le simple fait de la continuité morphologique de la lignée cellulaire du poulet passée au canard donnera lieu à de nombreuses discussions ou recherches de vérification. Mais il faut remarquer qu'il y a déjà pour les tumeurs des Mammi-fères des faits expérimentaux de même ordre. Des auteurs russes Kritschewski, Sinelnikov et Rubinstein ont obtenu récemment chez les rats en partant d'un mélanosarcome humain greffé (1) une tumeur maligne qu'ils décrivent comme un angiosarcome et qui est actuellement à sa 22^e génération.

Wachtel de Cracovie vient également de publier un cas de greffe de cancer du col utérin à des souris. Jusqu'ici dans tous les cas de cet ordre il a été

1. La première génération atteignait au 45^e jour le volume d'une mandarine — la tumeur a été ensuite reproduite par filtrat —, et même par injection du sang d'animaux porteurs de greffes. Les auteurs soulignent eux-mêmes que l'aspect histologique est bien différent de celui du mélanome humain initial et qu'il ne s'agit pas d'une greffe, mais d'une inoculation : les éléments cellulaires ont été d'emblée ceux du Rat (*Virchow's Archiv*, tome 28, 1929).

reconnu finalement que les auteurs avaient été induits en erreur, en particulier chez le rat, qui développe avec une extraordinaire facilité des lésions granulomateuses sarcomatiformes autour des greffons de tumeurs humaines.

7° *L'analyse expérimentale des évolutions cellulaires.* — Cette question restait en dehors du cadre de notre travail mais il était nécessaire d'indiquer son évolution générale, et de souligner l'importance des faits déjà acquis. L'étude des premiers stades après injection de filtrat dans les bajoues en révélant à l'état pur les caractères du sarcome, a permis par opposition d'interpréter de façon plus satisfaisante la constitution des greffes habituelles dans le pectoral. Il y aura lieu d'étudier comparative-ment sur des souches différentes la participation variable et inconstante des fibres musculaires et de rechercher les facteurs qui la déterminent. D'autre part dans la genèse du sarcome pur des bajoues il ne faut pas perdre de vue que les stades avancés, c'est-à-dire la tumeur constituée, ont seuls été décrits. *Les réactions cellulaires des trois premiers jours si importantes pour déterminer le rôle des éléments lymphoconjonctifs (monocytes, macrophages, etc...) ont été réservés jusqu'ici* par Peyron, en raison de leurs aspects contradictoires ou de leur interprétation difficile. Au contraire, Murray, dans son cas d'endothéliome a pu faire des constatations précises et l'éminent biologiste de l'Institut anglais du Cancer est ainsi amené à partager dans une cer-

taine mesure la conception de Carrel qui voit dans le cancer au début une affection des « tissus de réaction ».

D'une façon générale on peut dire que l'étude des évolutions cellulaires initiales passe actuellement au premier plan dans le problème difficile de la genèse du sarcome ; c'est d'ailleurs un des rares points qui après les études de Rous présentait encore des lacunes à combler.

8° *Les métastases.* — Nous avons insisté sur leur genèse parfois directe par néoformation (exclusive ou associée à l'embolie cellulaire) des éléments conjunctivo-vasculaires des organes. Ce fait longtemps méconnu offre en effet une grande importance pour les problèmes pathogéniques, mais il ne saurait faire méconnaître l'existence des métastases vraies qui s'observent dans les sarcomes et surtout dans les épithéliomes (ainsi qu'on peut le voir dans l'exposé de Mlle Makover). Il est évident que dans ce dernier groupe toutes les difficultés d'interprétation disparaissent.

9° *Thérapeutique expérimentale.* — Nous avons souligné l'opinion unanime des expérimentateurs sur l'inefficacité des radiations dirigées *in vitro* contre l'agent pathogène alors que la cellule néoplasique est facile à détruire. C'est un fait d'un grand intérêt à la fois pour ses applications à la thérapeutique des sarcomes des Mammifères et pour les discussions relatives à la nature et à l'origine de l'agent pathogène.

10° *En effet ces derniers problèmes ne peuvent encore être résolus de façon directe* et on en est réduit à une série de déductions ou de considérations d'ordre surtout théorique, dont certaines sont empruntées aux études spéciales que nous avons dû laisser de côté dans ce travail (cultures de tissus, embryomes et sarcomes expérimentaux par le goudron et l'arsenic, etc..., étude physico-chimique de la filtration, etc.). L'état actuel de la question est le suivant :

A. — *La nature acellulaire du filtrat*, acceptée par la plupart des auteurs, est contestée par une minorité, d'après des arguments et des techniques diverses : présence d'éléments plus ou moins intacts dans le filtrat (en particulier après centrifugation) et même dans l'extrait desséché (souvent après une période prolongée) ; possibilité de leur survie et même de leur développement en milieu de culture : *la reproduction de la tumeur après filtrat serait ainsi une greffe méconnue.*

Cette opinion nous paraît difficile à accepter car les éléments que l'on retrouve dans le culot de centrifugation sont ordinairement des débris cytoplasmiques ou nucléaires altérés, fragmentés ou déformés. Il faudrait donc admettre qu'ils puissent se souder ultérieurement pour reconstituer des éléments cellulaires complets ; certains auteurs n'ont pas reculé devant cette hypothèse non plus que devant celle encore plus hardie de l'individualité de simples particules cytoplasmiques ou bioblastes,

pour soutenir la continuité morphologique du sarcome à travers la série des filtrations.

L'existence d'un agent pathogène distinct de la cellule est des plus vraisemblables lorsqu'on considère les divers procédés par lesquels la tumeur peut être reproduite : injection de plasma sanguin d'animaux porteurs de greffe, injection de globules rouges lavés, de liquide péritonéal, voire même d'extrait d'organes divers et en particulier de vitellus ovarien. Il faut retenir surtout le pouvoir pathogène des poumons d'animaux d'espèces différentes (rat, crapaud, pigeon, etc.) après tentative de greffe infructueuse laissant toutefois persister l'activité du facteur sarcomatogène en divers points de la circulation sanguine (expérimentation de Fujinami).

La résistance *in vitro* du filtrat à l'action des rayons X et du radium est également en faveur du caractère extra-cellulaire de l'agent *quels que puissent être d'ailleurs ses liens secondaires de symbiose avec l'élément cellulaire.*

B. — Le débat se poursuit d'autre part entre les auteurs qui admettent dans le filtrat la présence d'un agent pathogène distinct. La majorité considère (de façon plus ou moins explicite) qu'il s'agit d'une substance vivante ou figurée de l'ordre des virus filtrants, et la pathologie comparée des maladies à virus filtrant est en faveur de cette opinion que corroborent selon nous l'infectiosité du sang et la genèse consécutive sur place, de certaines métastases viscérales. Toutefois d'autres, et en

particulier Carrel, croient plutôt à un agent chimique et ils invoquent :

1^o *Comme arguments indirects* : a) la reproduction chez la poule de sarcomes identiques (soit purs, soit greffés sur embryomes) après l'action de l'arsenic ou du goudron, souvent même par simple adjonction de substances chimiques à une culture de tissu conjonctif normal. En réalité malgré l'intérêt de ces recherches, certaines appellent des réserves à la fois sur la nature néoplasique vraie des lésions expérimentales et sur la difficulté d'exclure dans certains cas le rôle d'un agent infectieux (démonstration par Cramer et par Borrel, d'inoculations accidentelles et méconnues).

b) L'absence de véritable immunité provoquée (argument contestable);

c) Les phénomènes d'adsorption à l'aide de certaines substances (carmin, poudre de charbon, aluminium, kaolin) ainsi que les résultats de l'électro-dialyse, qui révéleraient dans les divers cas, un *comportement tout différent de celui d'un filtrat de nature infectieuse*.

2^o *Comme arguments plus directs*, l'étude de la perméabilité à travers des membranes de collodion par comparaison avec celle d'une série de substances chimiques dont la dimension moléculaire est connue. Fraenkel est ainsi conduit à placer l'agent pathogène du sarcome entre la molécule de benzo-purpurine et celle des protéines. Et comme il faudrait admettre alors des molécules plus petites que celles

d'une simple protéine, ce qui ne serait guère admissible pour une substance vivante, il écarte cette dernière hypothèse.

Quelle que soit la valeur, surtout théorique, de certains de ces arguments, et sans vouloir préjuger du sort de ces conceptions opposées, le fait capital est que cette série de tumeurs qu'on s'est astreint à rechercher et à reproduire expérimentalement, représente des sarcomes authentiques.

Dans ces conditions, l'opinion — commode et provisoire — adoptée par de nombreux pathologistes et qui mettait ces sarcomes à part comme variété spéciale *sui generis*, ne pourra guère être défendue plus longtemps. Il est probable au contraire que le problème pathogénique qu'ils ont posé et qui se trouve partiellement résolu, va dominer et éclairer celui des tumeurs humaines.

CONCLUSIONS

Parmi les tumeurs spontanées du coq et de la poule on a réussi à greffer les suivantes : sarcome de type fusiforme : 5 cas ; de type polymorphe, 3 cas ; myxosarcome 2 (japonais) ; ostéochondrome 2 (japonais) endothéliome sanguin, 1 ; fibrosarcome bénin, 2.

1^o Pour tous ces cas la reproduction a été obtenue à la fois par greffe, filtrat et extrait desséché. Toutefois la filtrabilité ne nous apparaît plus comme une différence essentielle par rapport aux sarcomes des Mammifères puisqu'elle peut parfois disparaître pendant une période temporaire plus ou moins longue ;

2^o Les greffes ont été pratiquées au debut dans la région pectorale, spécialement favorable, ou au niveau des membres, mais depuis lors on a reconnu les avantages d'autres localisations, les bajoues (pour l'étude des premiers stades) et les ailes pour l'ablation chirurgicale large ;

3^o Les divers cas de sarcome proprement dit ont

présenté une fois greffés, une évolution rapide sensiblement identique (mort après trois ou quatre semaines avec des métastases pulmonaires fréquentes). Le myxosarcome 2 de Fujinami fait exception par son évolution plus longue et la prédilection des nodules viscéraux pour le gésier ;

4° Pour les métastases, on a constaté, comme dans les tumeurs malignes des Mammifères, qu'elles ont une fréquence et un développement plus marqués lorsque la tumeur garde une évolution relativement lente ou lorsqu'on pratique des saignées successives ; leur origine s'effectue soit par embolie cellulaire comme dans les épithéliomes, soit par néoformation directe du tissu conjonctif des viscères résultant elle-même d'une embolie ou, plus vraisemblablement de la seule présence de l'agent pathogène dans le sang. Le rôle respectif et la signification éventuelle de ces deux processus ne sont pas encore établis avec précision. La résistance et l'immunité naturelle ou provoquée soulèvent dans leur interprétation des questions délicates en raison de la difficulté de dissocier l'influence respective de l'élément cellulaire et de l'agent pathogène ;

5° La greffe hétérogène du poulet au canard qui vient d'être réalisée avec succès par Fujinami appelle également de nouvelles recherches, aussi bien pour sa confirmation que pour son interprétation ;

6° Les greffes pectorales constituent un objet peu favorable pour la thérapeutique expérimentale en

raison des désordres anatomiques qu'elles entraînent et l'impossibilité d'arrêter l'évolution de la tumeur déjà développée. Le radium permet d'obtenir dans un cinquième des cas la stérilisation définitive des tumeurs produites dans les bajoues, les rayons X ne paraissent pas jusqu'ici avoir des résultats aussi favorables ; les uns et les autres exercent une action favorable sur la tumeur en place mais ne sont pas nocifs *in vitro* pour l'agent pathogène ;

7° La comparaison des tumeurs greffées ou expérimentalement reproduites avec les tumeurs spontanées correspondantes établit qu'il s'agit de sarcomes vrais et on doit écarter les objections des auteurs qui ont voulu considérer au début des recherches la tumeur de Rous comme un simple granulome infectieux. L'existence à côté des métastases vraies par embolie de pseudo-métastases viscérales provoquées par l'agent pathogène en circulation dans le sang, ne constitue pas une objection suffisante à l'ensemble des caractères généraux d'homologie avec les sarcomes des Mammifères ;

8° L'existence d'un agent pathogène filtrant est toujours l'objet de discussion entre les expérimentateurs ; elle est niée par certains, qui invoquent le passage des éléments néoplasiques à travers les filtres et considèrent qu'il s'agit d'une simple greffe comme pour les tumeurs des Mammifères. Par contre, elle est admise par la plupart, les uns croyant à une substance du groupe des enzymes ou des ferments,

les autres à un virus filtrant. Cette seconde opinion nous paraît la plus vraisemblable. Mais les données techniques sont encore trop incertaines ou contradictoires pour qu'on puisse se prononcer.

Vu : le Doyn,
BALTHAZARD.

Vu : le Président de la thèse,
LOEPER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

I. — MONOGRAPHIES GÉNÉRALES.

A. — *Tumeurs spontanées seulement.*

Makover. — Thèse Paris, 1931 Méd., (Revue critique avec bibliographie complète).

Reitsma. — Thèse vétérinaire, Utrecht, 1929.

Mc Gowan. — On Rous, Leucotic and allied Tumours in the fowl chez Lewis Londres, 1928 (porte sur quelques points seulement).

B. — *Etude expérimentale.*

Llambias (J.). — D. Brachetto-Brian. El sarcoma infeccioso de la Gallina, Buenos-Aires, 1924).

— Exposé des recherches personnelles, pas de bibliographie.

CHAPITRES I ET II

A. — *Etudes de l'Inst. Rockefeller.*

Perton et Rous. — A transmissible avian neoplasm (The journal of experimental medecine, 1910, t. XII, 305).

— Transmission of a malignant new growth by means of a cell free filtrate (The journal of the Americ. Medec. assoc., I., 1911., t. LVI).

Rous et Murphy. — The nature of the filterable agent causing a sarcoma of the fowl (Journ. of the Amer. medic. assoc., juin 1912, t. LVIII).

— The behaviour of chicken sarcoma implanted in the

- developed embryo (Journ. of experimental medec., 1912, t. XV, n° 2).
- Rous-Murphy et Tytler.* — The role of injury in the production of a chicken sarcoma by a filterable agent (Journ. of the Americ. medec. assoc., juin 1912, t. LVIII).
- *b)* A filter agent the cause of a second chicken. Tumor ; ostéochondroma. (Journ. of the Americ. medec. assoc. novembre 1912, t. LIX).
- Rous et Linda (B.) Lange.* — Sârcome vasculaire. Troisième tumeur transplantable de la poule due à un virus filtrant. (Journ. of experim. medec., t. XVIII, n° 6, décembre 1913, p. 651 à 665).
- Rous et Murphy.* — *a)* Variations in a chicken, Sarc. caused by a filtrable agent (Journ. of experim. Medec., 1913, XVII, n° 2).
- *b)* Resistance to a tumor producing agent as distinct resistance to the implanted tumor cells (Journ. of experim. Medec., 1913, t. XVIII, n° 4).
- Tytler (W. B.).* — A transplantable new growth of fowl producing cartilage and bone (Journ. of experim. medec., 1913, t. XVII, n° 4, pp. 466).
- Rous (P.) et Murphy (J.-B.).* — On the causation by filterable agents of Three Distinct chicken Tumors (Journ. Exp. Med., 19, 56, 1914).
- Peyton, Rous et Robertson (O.-H.) et Olivier (J.).* — Experiments of the production of specific antisera for infections of unknown cause (Journ. of experim. med., 1919, t. XXIX)

B. — *Travaux de l'Institut Anglais de Cancer.*

- Begg (A.M.).* — A filterable fibrosarcoma of the fowl. Notes préliminaires : Brit. of. Exp. Path. 147, 1927 et Lancet, t. I, 912, 1927). Mémoire détaillé dans le IX^e rapport de l'Institut angl., 1930).
- Murray (J.-A.) et Begg (A.-M.).* — Histology and histogenesis of a filterable endothelioma of the fowl. (id., IX^e rapport).

C(— *Travaux japonais.*

- Fujinami et Inamoto.* — Über Tumor transplantation Kyoto-Igaku-Sassi 7, H. 3, 1910. Gann (jap.) 3, H. 1, 1909; Jap. Ges. f. Krebsf., 1909.
- Transplantable Hühnergeschwulste Gann (Jap.) 6, 1912 Verh. jap. Ges. Path.
 - Über die Transplantation der Hühnergeschwülste Gann. (Jap.) 913, 14-27.
 - Über Geschwülste bei japanischen Haushühnern, insbesondere über einen transplantablen Tumor Z. f. Krebsf. 14, 194 (1914).
- Fujinami et Kato.* — Simple référence bibliogr. sans précision, 1915.
- Muto.* — Über ein transplantables Osteochondrosarkom. Verh. jap. Gesell. Path. 1915, 127.

D. — *Etudes de Pentimalli.*

- Pentimalli (F.).* — Lesioni dei tessuti come fattori di sviluppo dei tumori sperimentali. Sperimentale (Arch. di Biol. normale e patol. Anno LXX, fasc. III-IV. Maggio-Agosto, 1916).
- Quinto tumore trapiantabile Essiccabile e filtrabile dei polli (Rendiconti della R. Accademia dei Lincei. Vol. XXV, série 5^a, 2^o sem., fasc. 10. Seduta del, 1916).
 - Tumori dei polli. — Comunicazione. Sui primissimi stadi di sviluppo del sarcoma e dell'osteochondrosarcoma trapiantabili (Arch. di Biol. nor. e patol. Ann. LXXI. fasc. I-II. Maggio, 1917, p. 53).
 - Sulla vera natura neoplastica dei sarcomi sperimentali dei polli (Arch. di Biol. nor. e patol. Ann. LXXI, fasc. I-II, Maggio, 1917, p. 136).
 - Azione di alcune sostanze chimiche sulla capacità di trapianto dei tumori dei polli. Riforma Medica, Anno XXXIII, n^o 15, 1917).
 - Sull'infettività del sangue dei polli Affetti da tumor

sperimentali (Rendiconti della R. Accademia dei Lincei-vol. XXVIII, série 5a, fasc. 10, 1919).

- Ueber die elektiv wirkung des virus des Huh, nersarcoms (Zechschr. f. Krebsf. 1924, vol. 22, p. 74).
- Biologische Untersuchungen über Adsorption des Agens des Hühnersarkoms. Abdruck aus Verhandlugen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft Danzig, 1927, 8-10 Juni).
- Ricerche sulla natura del virus del sarcoma di Rous. Experimenti di controllo ai lavori di gye e di Carrel. Lo spermentale (Archivio di Biol. normale et patologica, Florence 1926 80, nos 5-6, p. 623-637).

TRAVAUX DU LABORATOIRE PEYRON

- Paine et Peyron.* — Bull. Assoc. cancer, juin 1919, page 110.
- Comp. rend. soc. biol., 1921, t. , p. 19-22.
- Peyron.* — Sur l'évolution néoplasique des fibres musculaires striées dans le sarcome infectieux des oiseaux (Bulletin Ass. fr. pour l'étude du canc., janvier 1921).
- Sur l'historique et l'évolution de quelques notions fondamentales dans l'étude expérimentale du cancer. (Bull. de l'Ass. fran. pour l'étude du Cancer, novembre 1921).
 - Comp. rend. Soc. biol., 29 avril 1924 (Tumeur intrapéritonéale).

TRAVAUX DE TEUTSCHLANDER

- Teutschlander.* — Neuer ubertragbarer Hühnertumor (Beitr. z. pathol. Anat., t. 69, 1921).
- Über die Biologie meines übertragbren Hühnersarkoms (Zeitsch. f. Krebsf., t. 2a, 1923).
 - Über die angeblich zellfreie Uebertragung der Hühnersarkome (Z. f. Krebsf., 20, 4, 1923).
- Teutschlander et Werner.* — Methoden der Tumorforschung Handbuch der pathogenen Microorganismen, 10, Liefg, 43, 1930.

CHAPITRES III ET IV

RÉSISTANCE-IMMUNITÉ

- Fischer (A).* — Untersuchungen über die natürliche Immunität gegen Rous-Sarkom (Z. f. Krebsforschung, 1927, 24, p. 580-603).
- Pechenard (Marguerite).* — Sur un cas de greffe du sarcome infectieux de l'oiseau à évolution particulièrement lente (Bull. Ass. franc. pour l'étude du Cancer, 7 : 377, 1926).
- Yoshikawa (Harujiro).* — Immunologische Studien über das Hühner sarkom. Gann., 23 : 79, 1929.
- Aoyaghi.* — Über die zum Herbeiführen grosser Phagocytose erforderliche abkochungsdauer des Hühnermyxosarkoms (Arch. Jap. Chir., 7 : 175, 1930).

MÉTASTASES.

- Pentimalli (F.).* — Ueber Metastasenbildung beim Hühner sarkom (Zeits. f. Krebsf., 1925, 62-73).
- Tadenuma.* — Untersuchungen über die Metastase von Hühnersarkom zweiter Typus von Fujinami und Kato (Zeitsch. f. Krebsforschung, t. 20, s. 394, 1923).

AFFECTIONS INTERCURRENTES.

- Teutschlander.* — Zur Lehre vom « Antagonismus » zwischen Tuberkulose und Krebs Durch Tuberkuloseinfection experimentell erzeugte Immunität gegen das Roussarkom (Zeitschr. f. Krebsf. 30, 498, 1930).
- Rayon (N. P.).* — On the influence of spirochaetal infection on Rous sarcoma in the fowl (Parasitology, p. 119, 1928. Can. Rev. I. A. C., p. 204, 1929).

GREFFES HÉTÉROGÈNES.

- Fujinami (A.) et Hatano.* — Contribution of the pathology of heterotransplantation of tumor. Gann, 23 : 67, 1929 (Z. Krebsfor., 32, n° 3, p. 16, 1930).
- Fujinami (A.) et Kitasu Suzne.* — Contribution to the pathology of tumor growth. Experiments on the growth of chicken sarcoma in the case of heterotransplantation (Trans. Jap. path. Soc., 18, 616, 1929).

- Nakanura (M.).* — Some experiments on the heterotransplantation of tumor (Trans. Jap. Path. Soc., 18. 574, 1929; Z. f. Krebsf., 31, n° 4, 1930, p. 13).
- Roskin (Gr.).* — Die Heterotransplantation der bosartigen Geschwulst (Zeitschr. f. Krebsfor., 24. 515, 1927).

THERAPEUTIQUE EXPÉRIMENTALE.

1° Immunité.

- Rous, Peyton, Robertson, Oswald (H.) and Oliver (J.).* — Experiments on the production of specific antisera for infections of unknown cause. II. The production of a serum effective against the agent causing a chicken sarcoma (The Journal of Exper. Med., 1919, 1 : 29, p. 305).

2° Rayons X et Radium.

- Baker et Pzacock.* — Brit. Journ. of exper. path., 1926, t. VII, p. 310.
- Galloway, Lacassagne et Levaditi.* — C. R. Soc. Biol., juillet 1927, tome XCVII, p. 336.
- Nlingworth (C. F. W.).* — The effect of ultra-violet rays on the Rous chicken Sarcoma (J. of Path. and Bact., 30 : 365, 1927).
- Mottram.* — The Lancet, 1926, p. 1266.
- Pentimalli.* — C. R. Congrès du Cancer. Strasbourg, 1923, p. 58.
- Peyron.* — C. R. Acad. des Sc., 1927, t. CLXXVII, p. 1341.
- Russ et Scott.* — The Lancet, 1926, t. CCXI, p. 374.
- Santesson (L.).* — Effect of X-ray irradiation on in vitro cultures of chicken fibroblast and Rous-sarcoma. Upsala Läkaref. Förhandl., 34 : 591, 1928-1929.

3° Chimiothérapie.

- Wattermann (N.).* — L'action de quelques composés du plomb sur le sarcome de Rous (C. R. Soc. Biol., 1926, t. XCIV, p. 724).



Figure 1. — Ostéo-chondro-sarcome de Tytler. Tumeur spontanée. Vue d'ensemble montrant les rapports du tissu sternal normal (kk) avec le tissu néoplasique qui le circonserit. En haut et à gauche nodule de coloration foncée correspondant à du cartilage et séparé du tissu osseux sous-jacent par un espace (d'aspect clair sur la figure) constitué de tissu ostéoïde.

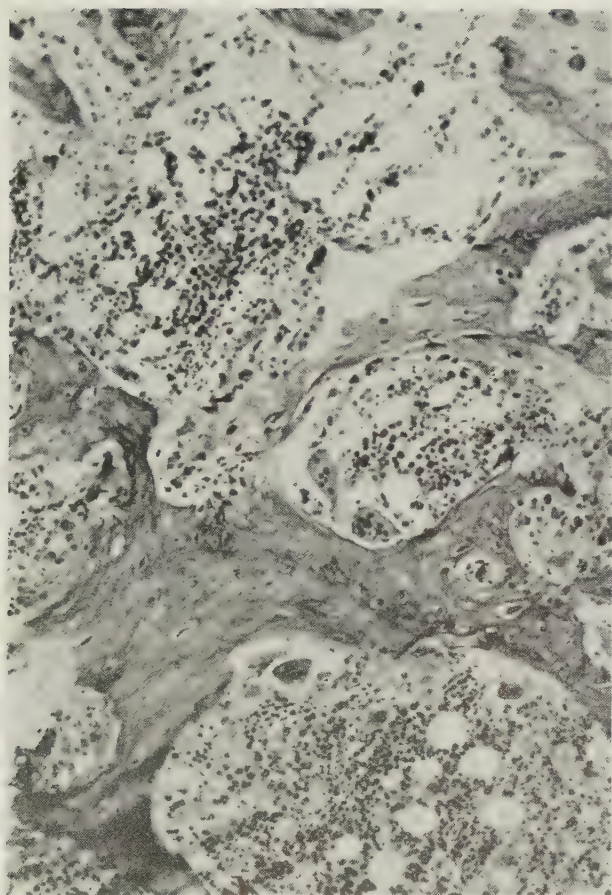


Figure 2. *Id.* — Vue histologique prise sur une tumeur greffée de la première génération et montrant au centre les travées osseuses avec ostéoclastes marginaux, et aux deux extrémités de la moelle avec myélocytes.

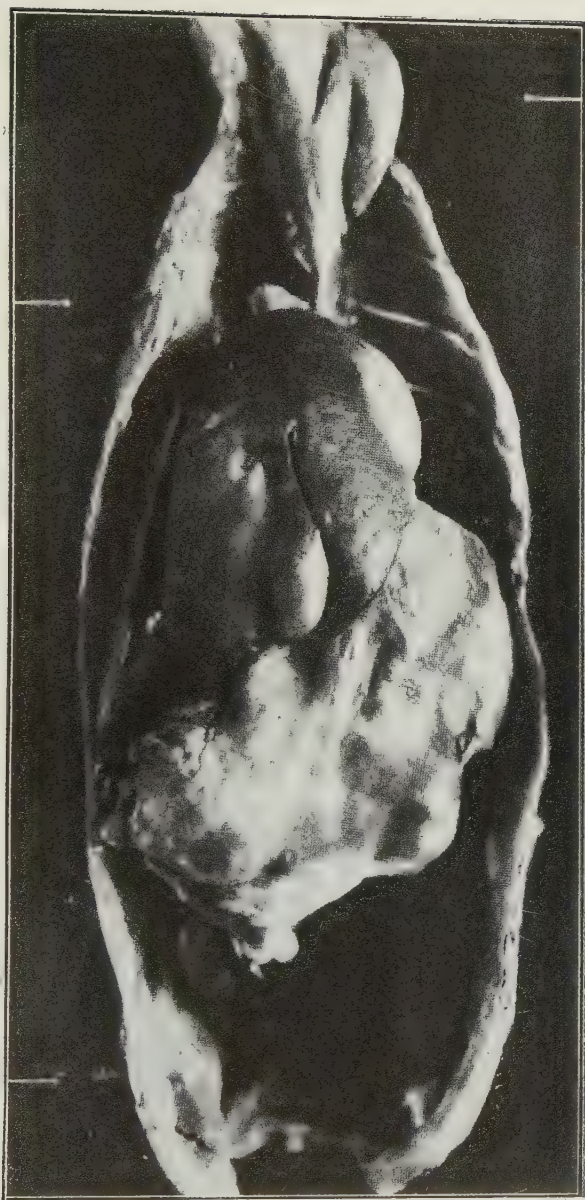


Figure 3 (Rous). — Vue macroscopique de la tumeur du gésier (coq). Cas 3 de l'Institut Rockefeller. Trois nodules métastatiques dans les muscles du squelette sont désignés par des tirets, l'un au niveau du cou, l'autre sur la paroi thoracique près du foie et le troisième sur la partie pelvienne.



Figure 4. — Section médiane de la tumeur précédente.
Vue macroscopique.



Figure 5. — Section sagittale du membre inférieur montrant les nodules dans les muscles de chaque côté de l'articulation du genou; celle-ci est d'ailleurs envahie.

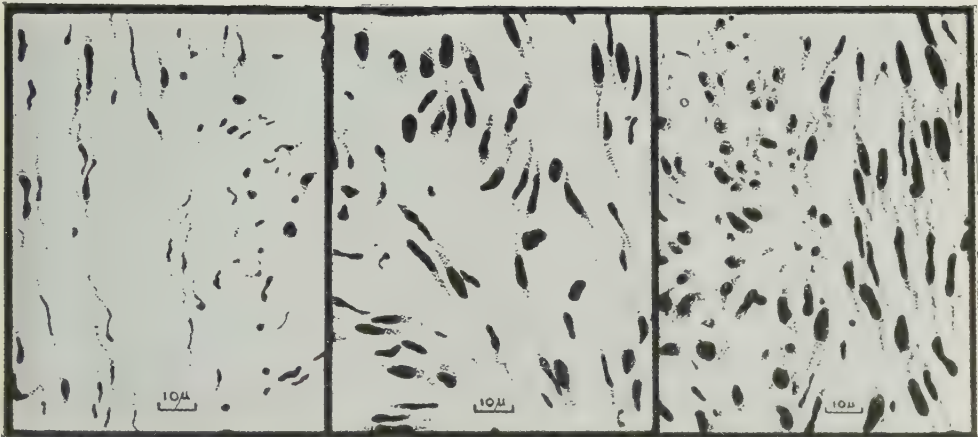


Figure 6. — Empruntée ainsi que les cinq suivantes au 9^e rapport de l'Institut anglais du Cancer. Les trois étages de cette figure montrent les modifications progressives de la structure histologique du fibrosarcome de Begg dans la série des greffes. A gauche, noyaux rares, prédominance d'une substance fondamentale d'architecture fibrillaire. A droite, prédominance des types cellulaires, aspect dense, fibrilles conjonctives plus rares.

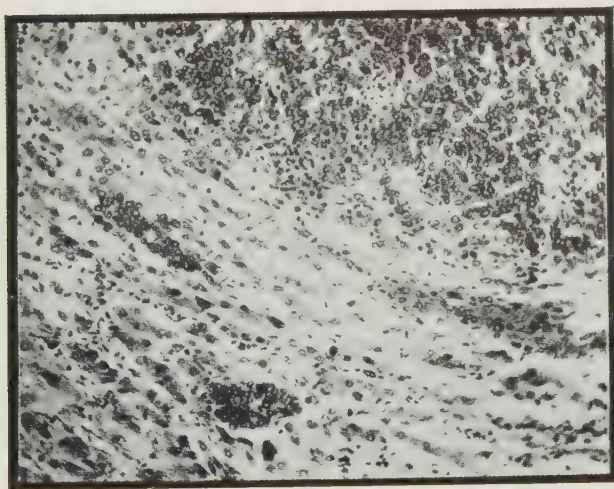


Figure 7. *Idem*, même cas. — Vue d'ensemble d'un des nodules hépatiques apparus à la 8^e génération. Structure histologique (cellules rondes) très différente de celle de la tumeur greffée, ce qui exclut l'hypothèse d'une métastase par embolie cellulaire.

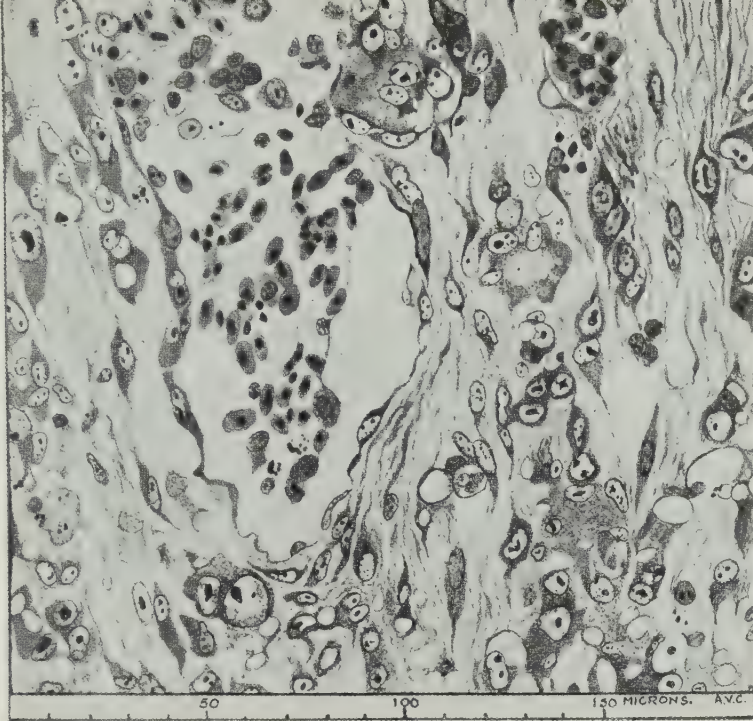


Figure 8. — Endothéliome sanguin de Murray et Begg. Vue d'ensemble d'une tumeur obtenue par filtrat, architecture caractéristique, cavités sanguines dont le revêtement est constitué par les cellules néoplasiques elles-mêmes.

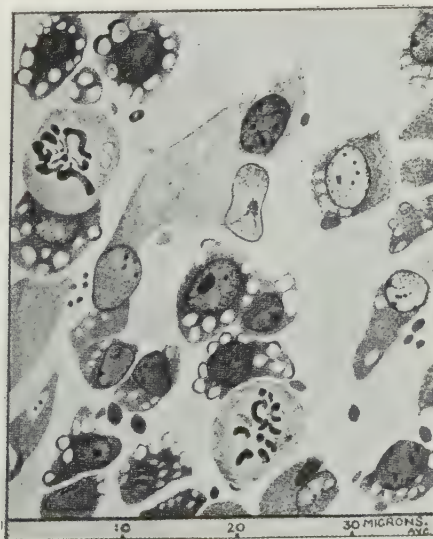


Figure 9. — Même tumeur. Stade de début après une injection de filtrat (9^e jour). Accumulation de macrophages, mitoses fréquentes (deux sur la figure), architecture vacuolaire de l'exoplasme, bourgeons pseudopodiques. Gross. 1/1500.

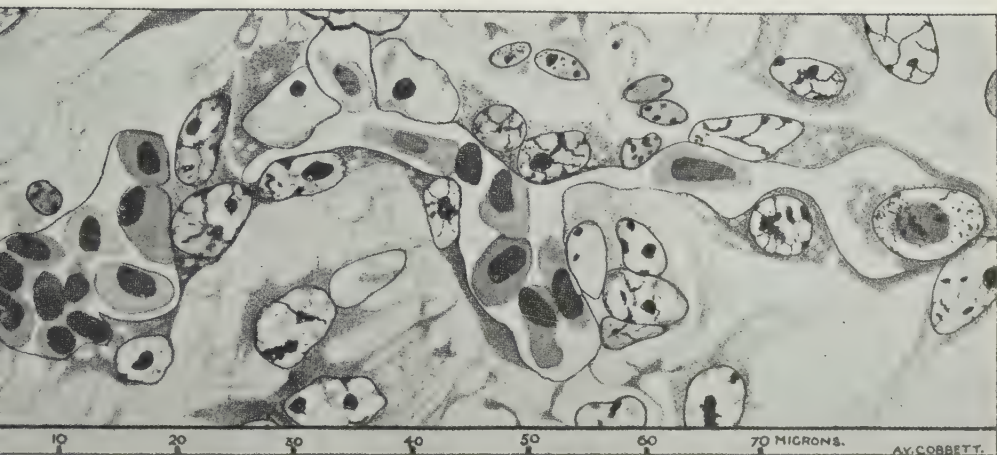


Figure 10. — Même tumeur, 13^e jour après injection de filtrat. Cavité endothéliale allongée, architecture vacuolaire du revêtement, gonflement des noyaux.



Figure 11. — Autre point de la même préparation. Montre à un stade plus précoce l'évolution sarcomateuse de l'endothélium vasculaire.

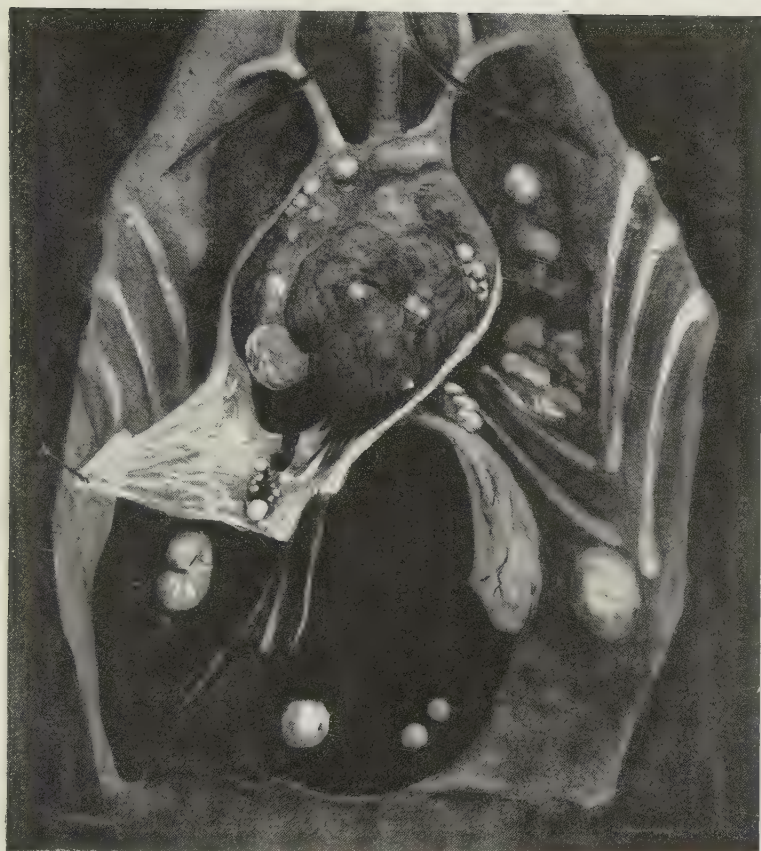


Figure 12 (Peyron). — Vue d'ensemble montrant une généralisation viscérale particulièrement marquée, chez un coq, trente jours après l'ablation d'une tumeur greffée dans la bajoue. Noyaux dans le myocarde et sur les deux feuilletts de la séreuse péricardique (feuillet pariétal écarté) à la surface et l'intérieur du foie, sur les poumons, la plèvre et les côtes. La reproduction en noir de cette planche coloriée laisse un aspect blanchâtre aux nodules métastatiques qui avaient en réalité une couleur gris-rougeâtre suivant les points.

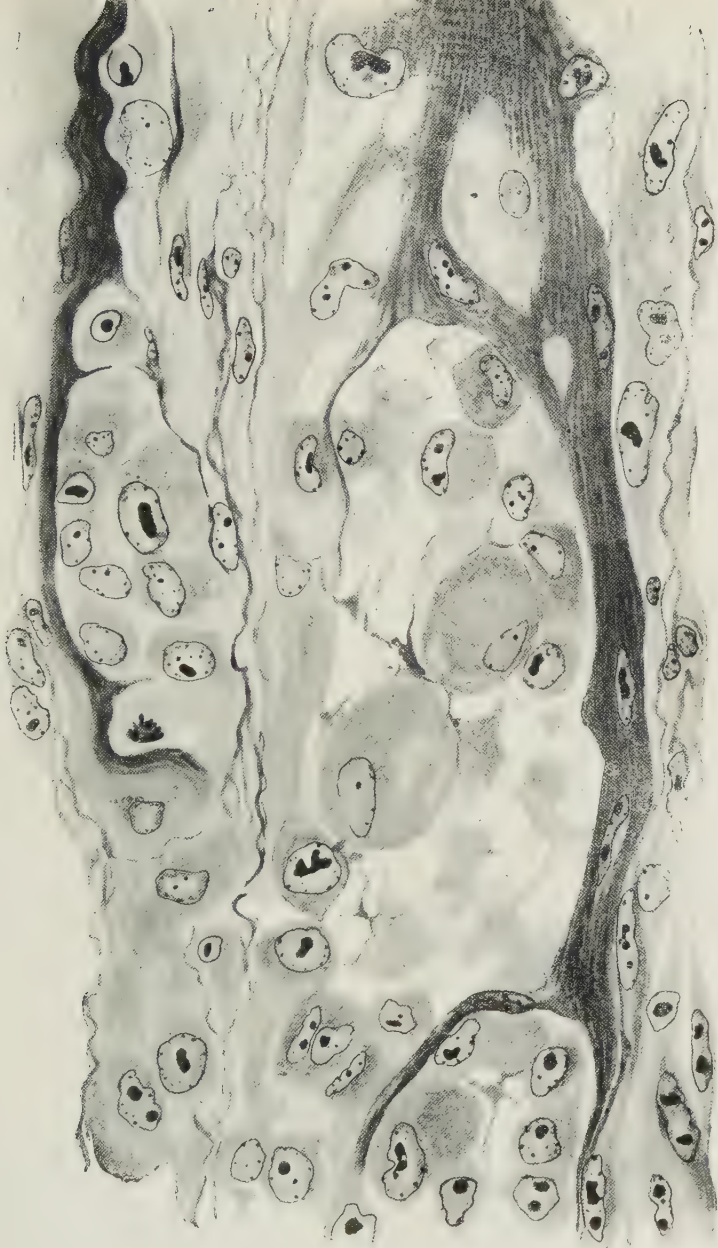


Figure 13. — Empruntée au mémoire de Peyron (*Bull. Ass. Cancer*, nov. 1921). Montre la genèse aux dépens des fibres musculaires du pectoral, de petits myocytes ovoïdes et irréguliers. Sur les bords de la figure on trouve deux fibres en section longitudinale, dont chacune se résout latéralement ainsi qu'à son extrémité inférieure, en une série d'éléments néoplasiques. Le dessin primitif a été exécuté en couleurs d'après une préparation par la méthode trichromique de P. Masson après fixation au Bouin. Les parties normales des fibres présentant la double striation avaient une coloration lie de vin. Cytoplasme des myocytes en rose vif, d'aspect dense ou finement granuleux, avec de rares fibrilles homogènes (dédifférenciation très rapide). Substance fondamentale conjonctive en bleu pur sous forme de fibrilles de nature collagène (bord gauche de la figure) et de plaques ou travées irrégulières (au milieu et à droite).

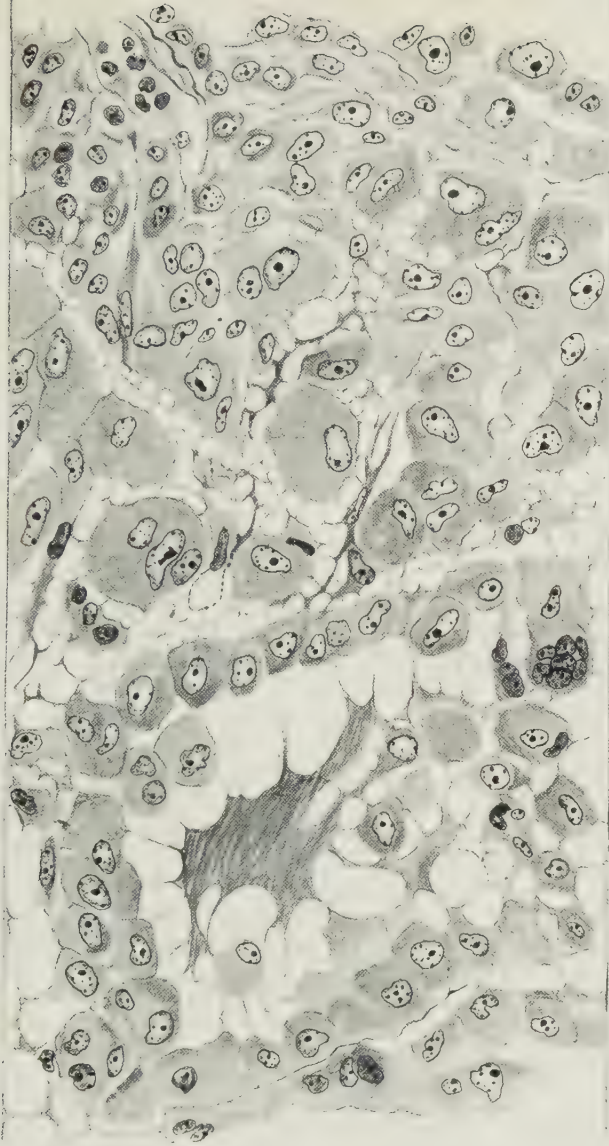


Figure 14. *Idem Bull. idem* — Provenant de la même préparation, montre l'aspect et permet de comprendre l'origine des cavités à parois assez régulières constituées par les petits myocytes. Entre les myocytes plus volumineux de la partie supérieure de la figure s'observe un reticulum grillagé, d'origine musculaire, mais de nature collagène, imprégné en rose plus ou moins vif par le Van Gieson et en bleu par le Mallory. La confluence des travées de ce reticulum conduit aux flasques d'aspect amorphe et de contours irréguliers telles que celles de la cavité figurées à la partie inférieure de la figure. A noter en haut, quelques éléments lympo-conjonctifs reconnaissables à leur noyau foncé.

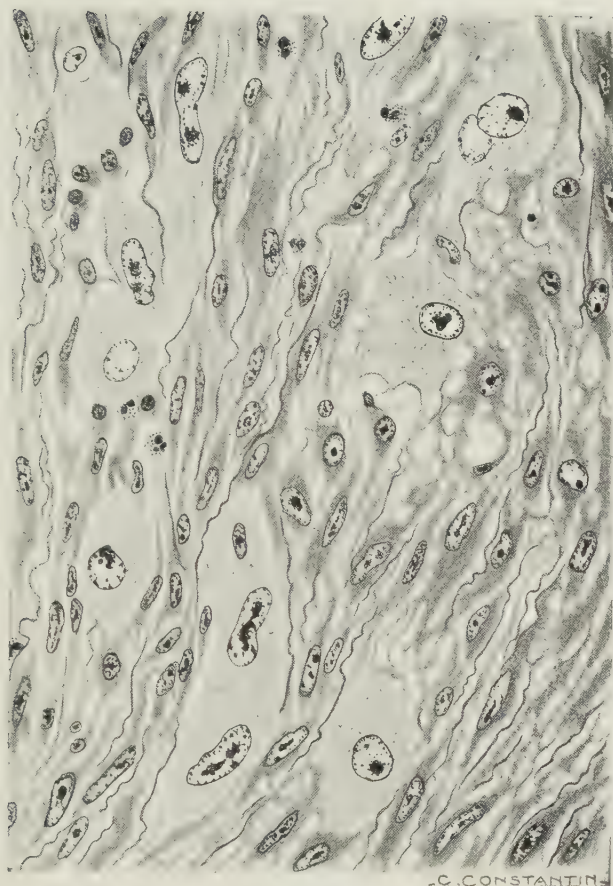


Figure 15. — *Idem*. Tumeur du pectoral 47 jours après filtrat. Vue d'ensemble prise à la périphérie dans la zone de transformation des fibres musculaires striées. Entre les petits éléments fusiformes dédifférenciés dont l'origine précise musculaire ou fibroblastique est ici difficile à établir on voit des myocytes avec myofibrilles moniliformes ou striées. Bouin, trichrome. Gross. 1|650.

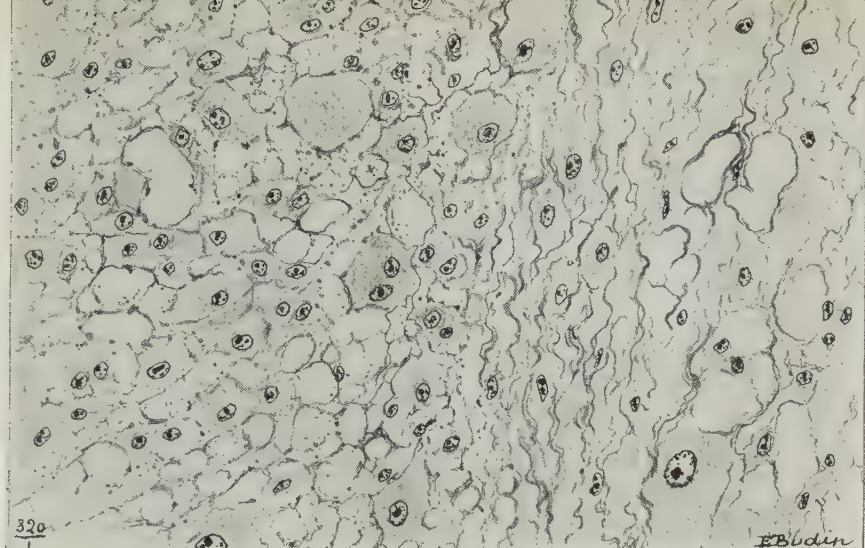


Figure 16. — *Idem.* Vue d'ensemble de la même tumeur mais sur un point différent. Architecture très régulière, le tissu néoplasique est constitué ici presque exclusivement d'éléments d'origine musculaire. Myocytes globuleux avec formes de passage aux petites sarcomateuses. On ne saurait envisager ici l'hypothèse d'une simple sarcomatose. Figure en couleur (coloration trichromique) reproduite en noir.



Figure 17. — Même tumeur. Vue au fort grossissement d'un gros myocyte de la métastase pulmonaire. A la périphérie exoplasme constitué par des fibrilles homogènes à orientation concentrique, gros noyaux. Au centre reticulum sarcoplasmique légèrement condensé au voisinage d'un second noyau (musculaire ou phagocytaire). Bouin, trichrome. Gross. 1/1650.



Figure 18. — Empruntée à Rous. Montre une métastase ovarienne de volume exceptionnel. Nombreuses masses pédiculées attachées à la paroi rétro-péritonéale (tumeur 1).

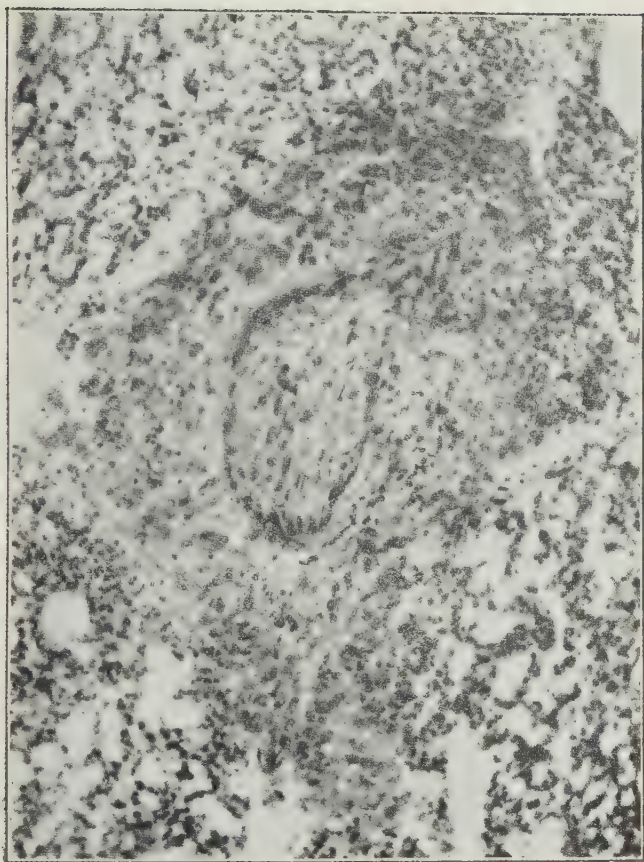


Figure 19.—Empruntée à Rous (*Jour. of Exp. Med.*, t. XIII). Métastase pulmonaire microscopique. Au centre, vaisseau sanguin oblitéré. L'origine embolique des métastases de cet ordre qui, selon Rous, ne fait pas de doute, n'est pas en réalité rigoureusement établie, et on pourrait envisager également, sans plus de certitude, une néoformation exclusive ou associée des éléments conjunctivo-vasculaires du poumon. Animal mort au 37^e jour d'une greffe pectorale. Le foie présentait également de petits nodules microscopiques de même ordre.



Figure 20. — Vue au fort grossissement d'une métastase pulmonaire de la tumeur dans le même cas que celui des figures 15 et 17. Sur la trame conjonctive du fond se détachent nettement de volumineux myocytes, les uns globuleux, les autres fusiformes avec myofibrilles d'aspect variable, lisse, moniliforme ou strié qui sont tantôt infra, tantôt intra-cellulaires. Bouin, hématoxyline, éosine.

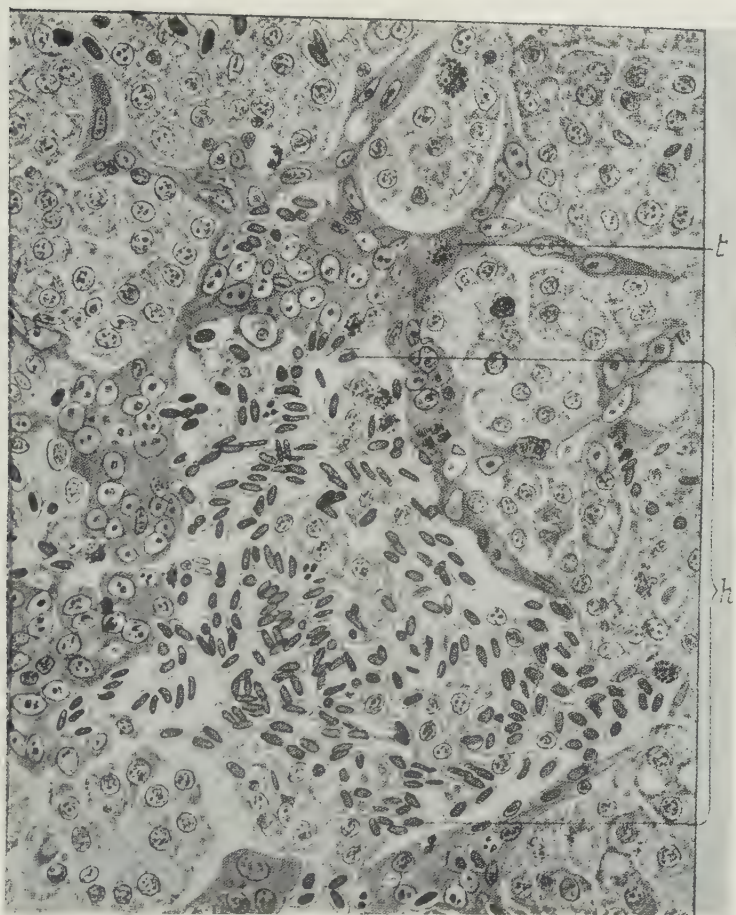


Figure 21 (Rous, *Journ. of Exp. Med.*, t. XVIII). — Métastase microscopique (t) dans le foie avec hémorragie (h) en son centre. Ici comme dans la figure 19 l'origine embolique n'est nullement établie et l'origine locale par prolifération des cellules de Kupfer est aussi vraisemblable.

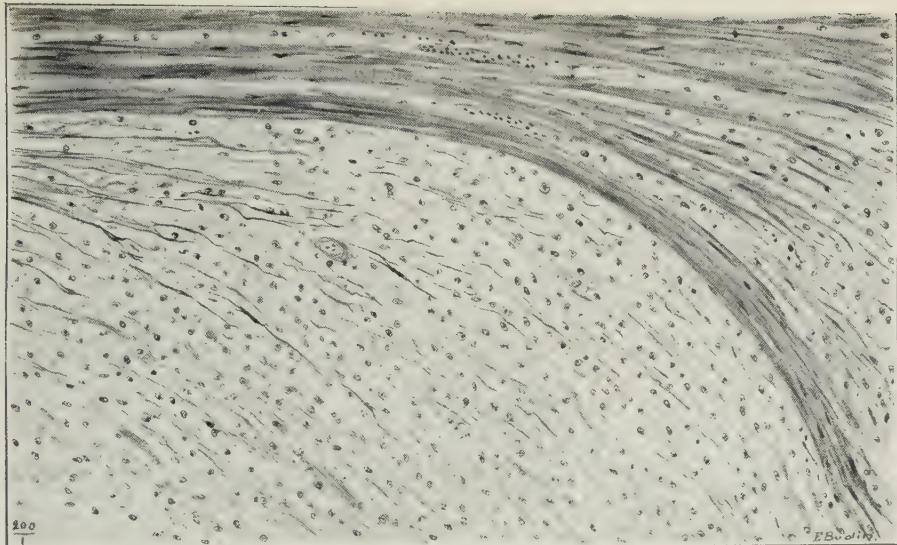


Figure 22. — Vue d'ensemble prise sur un gros nodule métastatique du gésier sur un animal porteur d'une greffe pectorale (tumeur I de Peyron). Ici on peut établir nettement que ce noyau d'aspect sarcomateux est issu des fibres musculaires lisses. Celles-ci sont reconnaissables à leur coloration plus foncée et à leurs noyaux allongés. Hématéine éosine safran.

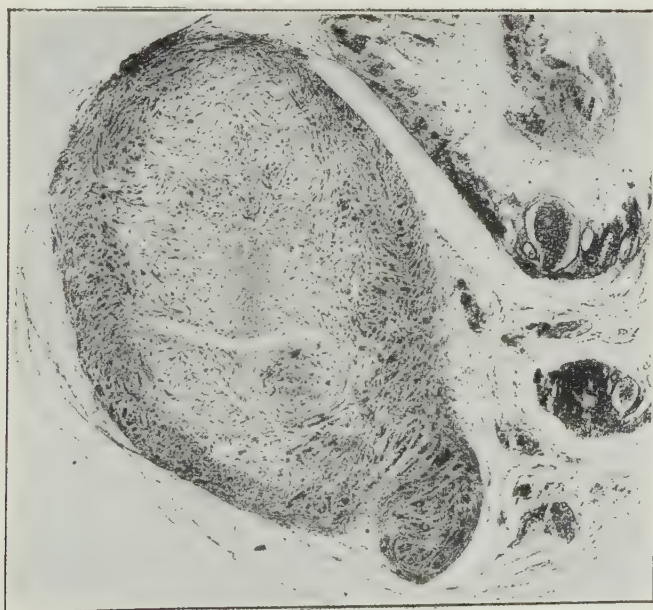


Figure 23 (Murphy-Rous, *Jour. of Exp. Med.*, t. XIII). — Greffe positive de sarcome, ablation au 47^e jour. Anastomose du stroma conjonctivo-vasculaire avec celui de l'hôte, déjà nette en deux points, mais probablement tardive car la nécrose avait déjà apparu au centre.



Figure 24 (Rous, *id.*).— Greffe en voie de régression (9^e jour) chez un animal résistant. En deux points seulement continuité du stroma avec celui de l'hôte, greffon dépourvu de vaisseaux et en voie de nécrose, sauf à la périphérie qui est déjà infiltrée de lymphocytes.



Figure 25 (Empruntée au *Bull. du Cancer*, mémoire Péchenard, 1926). — Greffe pectorale à évolution lente (3 mois et 4 jours). Vue à un très faible grossissement montrant côte à côte une zone de nécrose et un tissu sarcomateux riche en vaisseaux. Figure schématique donnant seulement la topographie. Grosse tumeur de consistance homogène sans cavité nécrotique centrale ; métastases multiples avec même quelques noyaux sous-cutanés à distance.

Ici les zones de nécrose alternent avec des zones bien vascularisées ; on retrouve un peu partout à la périphérie des vaisseaux une infiltration discrète d'éléments lympho-conjonctifs. Le grand intérêt de ce cas réside dans les phénomènes très marqués de résistance locale (longue durée, nodules lympho-conjonctifs, etc.) qui contrastent avec une malignité incontestable : en particulier la généralisation viscérale très étendue, probablement liée à la longue survie,

